

*AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR DERMATOLOGIE
PROF. DR. MED. DR. HC. MICHAEL LANDTHALER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*PROGNOSE DES PRIMÄREN UND METASTASIERENDEN
MALIGNEN MELANOMS
/EINE 10- JAHRES- ANALYSE/*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Martha Fischer

2013

*AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR DERMATOLOGIE
PROF. DR. MED. DR. HC. MICHAEL LANDTHALER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*PROGNOSE DES PRIMÄREN UND METASTASIERENDEN
MALIGNEN MELANOMS
/EINE 10- JAHRES- ANALYSE/*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Martha Fischer

2013

Dekan: Prof. Dr. Dr. Thorsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rolf-Markus Szeimies

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Kühnel

Tag der mündlichen Prüfung:

02. August 2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Epidemiologie	6
1.1.2	Weltweiter Vergleich der Inzidenz und Mortalität des malignen Melanoms.....	7
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese	7
1.2	Die Typen des malignen Melanoms.....	9
1.2.1	Klinisch histologische Subtypen	9
1.2.2	Weitere Sonderformen	11
1.2.3	Das maligne Melanom im Kopf-Hals- Bereich.....	11
1.3	Diagnostik	12
1.3.1	Klinische Diagnostik/ ABCD-Regel.....	12
1.3.2	Histopathologische Diagnostik.....	12
1.3.2.1	Tumordicke nach Breslow	13
1.3.2.2	Weitere diagnostische Maßnahmen	13
1.4	TNM- Klassifikation und Stadieneinteilung.....	14
1.5	Therapie	17
1.5.1	Primäre Therapie / Operative Verfahren.....	17
1.5.1.1	Empfohlene Sicherheitsabstände bei der Primär- OP.....	17
1.5.1.	Adjuvante Therapie	18
1.5.1.3	Adjuvante Immuntherapie.....	18
1.5.1.4	Therapie mit Interferon alpha	18
1.5.1.5	Adjuvante Chemotherapie	20
1.5.2	Sekundäre Therapie	21
1.5.2.1	Resektion von Fernmetastasen	21
1.5.2.2	Chemotherapie und Chemoimmunotherapie	21
1.5.2.3	„Targeted“ Therapien	23
1.5.2.4	Weitere Therapiemöglichkeiten	25
1.5.2.5	Besonderheiten beim metastasierten Uveamelanom	25
1.6	Nachsorge und Prävention bei Patienten mit malignem Melanom	27

2.	Fragestellung	29
3.	Material und Methoden.....	29
4.	Ergebnisse.....	30
4.1	Häufigkeiten der verschiedenen histologischen Subtypen des malignen Melanoms pro Jahr.....	30
4.2	Prozentualer Anteil und medianes Alter vom malignen Melanom	31
4.3	Die verschiedenen Melanomsubtypen in der 10-Jahres- Übersicht	32
4.4	Geschlechtsspezifische Daten von 1660 Melanompatienten.....	33
4.5	Tumorklassifikationen der verschiedenen histologischen Subtypen bei Männern und Frauen getrennt	33
4.6	Lokalisationen	34
4.6.1	Lokalisationen der histologischen Subtypen [Kopf / Hals] (m/w)	34
4.6.2	Lokalisationen der histologischen Subtypen [Rumpf] (m/w).....	35
4.6.3	Lokalisationen der histologischen Subtypen [Obere Extremitäten (Arm/Hand)] (m/w)	36
4.6.4	Lokalisationen der histologischen Subtypen [Untere Extremitäten (Bein/Fuß)] (m/w)	37
4.6.5	Lokalisationen der histologischen Subtypen [Hand] (m/w)	38
4.6.6	Lokalisationen der histologischen Subtypen [Fuß] (m/w).....	39
4.6.7	Melanomlokalisationen [Hand/Fuß] in Zusammenhang mit dem akrolentiginösen malignen Melanom	40
4.7	Stadieneinteilungen der 1660 Melanompatienten	42
4.7.1	Stadieneinteilungen (TNM-Klassifikationen) bei 1660 Patienten.....	42
4.7.2	Stadieneinteilungen bei Patienten bei denen Metastasen innerhalb von 6 Monaten aufgetreten sind.....	43
4.8	Tumordicke	44
4.8.1	Tumordicke und Sicherheitsabstand bei der Exzision	44
4.8.2	Tumordicke nach Breslow	44
4.8.3	Mortalitätsrate in Zusammenhang mit der Tumordicke	46
4.8.4	10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumordicke	47
4.9	Tumorstatus nach Erst- und Rezidiv-OP	48
4.10	Krankheitsfreies Intervall nach Primär-OP bis weitere Erkrankungen (Metastasen) aufgetreten sind	49
4.10.1	Auftreten von Metastasen (Zeitintervall)	49

4.10.2	Auftreten von Metastasen [Lokalisationen innere Organe, Haut, Knochen und Lymphknoten]	51
4.10.3	Weitere Aufteilung der Lokalisationen der Metastasen in den Lymphknoten	52
4.10.4	Metastasierungsverhalten der verschiedenen histologischen Subtypen des malignen Melanoms in den inneren Organen sowie regionäre und ferne Lymphknoten	53
4.10.5	Weitere Aufteilung des Metastasierungsverhaltens der verschiedenen histologischen Subtypen des malignen Melanoms in den inneren Organen.....	54
4.10.6	Auftreten von Metastasen in sonstigen Organen	57
4.11	Aufteilung der verschiedenen histologischen Subtypen verstorbener Patienten	58
4.12	Andere Todesursachen	60
4.13	Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Tod der Patienten	61
5.	Diskussion	62
6.	Zusammenfassung	71
7.	Stellungnahme	75
8.	Literaturverzeichnis	77

Prognose des primären und metastasierenden malignen Melanoms

Abschließende Auswertung des geschlossenen Patienten-Kollektivs (einschließlich Oberpfalz) von Januar 1992 bis Dezember 2002 an der Universitätsklinik Regensburg / Dermatologie

1 Einleitung

In der folgenden Arbeit wird versucht, anhand der Auswertung des geschlossenen Patientenkollektivs der Dermatologischen Klinik der Universität Regensburg von Januar 1992 bis Dezember 2002 die unterschiedlichen Erscheinungsformen des malignen Melanoms anhand der aktuellen und internationalen Tumorklassifikation in der genannten geografischen Region darzustellen. Anhand der Patientendaten werden Durchschnittsalter, Geschlecht der Tumorpatienten und die verschiedenen Tumorklassifikationen prozentual ausgewertet. Auch das Metastasierungsverhalten des malignen Melanoms wird ausführlich dargestellt.

Das Metastasierungsverhalten der verschiedenen Melanomarten wurde in der Fachliteratur bisher nur wenig erwähnt. Nach Darstellung der klinisch- histologischen Subtypen wird weiterhin anhand der Tumordicke auf die Prognose und auf die Sterberaten der verschiedenen Tumortypen eingegangen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Prognose der malignen Melanome und ihr Metastasierungsmuster besser zu verstehen und im Hinblick auf die Prognoseabschätzung und die zu erwartende Entwicklung im Verlauf der Erkrankung zukünftig zu verbessern.

Das **maligne Melanom** gehört zu den in ihrer Häufigkeit am stärksten zunehmenden bösartigen Tumoren der Haut. Es geht von den Pigmentzellen (Melanozyten) aus und ist für einen Großteil der Sterbefälle an Hautkrebs verantwortlich. Es tritt in unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen auf. Manche Melanome wachsen langsam in die Fläche, während andere sich sehr schnell und in die Tiefe ausbreiten. Mehr als 90% der malignen Melanome entwickeln sich auf der freien Haut, sie können aber auch an allen übrigen Bereichen des Körpers auftreten. Auch die behaarte Kopfhaut, die Schleimhäute und die Haut unter Fuß- und Fingernägeln können betroffen sein. Seltener kommt es an den Schleimhäuten (oral, oesophagal, anorektal und urogenital), an Hirnhäuten (Leptomeningen), am Auge (Uvea, Retina und Konjunktiva) und im Innenohr (Chochlea und vestibuläres System) vor. Die relative 5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt ca. 75 % (55).

Bei der Entstehung eines malignen Melanoms spielt neben genetischen, endokrinen, medikamentösen und immunsuppressiven Einflüssen auch die UV-Exposition eine große Rolle. Dabei scheint eine wiederholte und exzessive UV- Belastung wesentlich bedeutsamer zu sein als die kumulative UV-Strahlung (11, 41, 49, 55, 60). Bei der Entstehung des malignen Melanoms spielen diese schädlichen Strahlen eine große Rolle. Besonders Hauttyp I -rotblonde Menschen- sind gefährdet, da sie zu Sonnenbränden neigen. Außerdem spielen noch starke Sonnenbelastung im Kindes- und Jugendalter, begleitet von schweren Sonnenbränden mit Blasenbildung, eine erhebliche Rolle. Besonders UV-empfindlich sind Xeroderma-pigmentosum-Patienten mit Mutation im DNA-Reparatursystem, die ein etwa 2000-fach erhöhtes Melanomrisiko aufweisen (116).

1.1 Epidemiologie

Im Jahr 2000 traten in Deutschland ca. 11500 Erkrankungen an malignem Melanom auf, etwa 5350 bei Männern und 6150 bei Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt entsprechend bei 56 Jahren für Frauen sowie bei 68 Jahren für Männer und ist damit vergleichsweise niedrig. Während die meisten Krebserkrankungen mit zunehmendem Alter relevanter werden und gehäuft erst in einem Alter von über 60 Jahren diagnostiziert werden, wird das maligne Melanom bereits bei jüngeren Personen in großer Zahl entdeckt. Selten tritt das maligne Melanom bereits im Kindes- und

Jugendalter auf (79). Etwa 2 % der Melanompatienten sind heute schon jünger als 20 Jahre (70).

1.1.2 Inzidenz

Die **Inzidenz** des malignen Melanoms hat sich seit den 70 er Jahren mehr als verdoppelt und nimmt weiter deutlich zu. Während seit 1970 insgesamt die Erkrankungsraten angestiegen sind, hat sich die Sterblichkeit des malignen Melanoms nur in geringem Maße verändert. Im Jahr 2002 verstarben in Deutschland 1375 Männer und 1302 Frauen an einem malignen Melanom. Trotz der steigenden Inzidenz hat sich die Mortalität im zeitlichen Verlauf kaum verändert.

Die weltweite Inzidenz liegt derzeit bei 1,6 pro Jahr und 100.000 Einwohnern. In Deutschland betrug die Inzidenz in den 70 er Jahren ca. 3 je 100.000 Einwohner / Jahr und ist in den 90 er Jahren auf 10-12 je 100.000 Einwohnern / Jahr angestiegen (116). Auffällig ist die Inzidenz- und Mortalitätszunahme in Australien bei Männern und Frauen. Die Inzidenz beträgt bei Männern 39,88 % und die Mortalität 4,88 %. Bei den Frauen im Vergleich zu den Männern etwas weniger: Inzidenz 32,32 % und Mortalität 2,62 % (79).

Aus Australien werden Inzidenzen von über 40 pro 100000 Einwohnern berichtet (81,116). Damit weist Australien die höchsten Inzidenz- und Mortalitätsraten auf. Die zweithäufigsten Raten finden sich in Nordamerika, gefolgt von Nordeuropa und Westeuropa.

Die Zunahme der Inzidenz des malignen Melanoms in den letzten 30 Jahren ist höher als die aller anderen Tumoren (1, 76, 79).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Genetische Ursachen des Malignen Melanoms

Mutationen in der Erbinformation sind die Ursache für die Entstehung von Tumoren, dies gilt auch für das maligne Melanom.

Wenn diese Mutationen Gene betreffen, die für die Aufrechterhaltung des intakten Gewebeverbandes verantwortlich sind, kann dies zu einem unkontrollierten Wachstum und unkontrollierter Ausbreitung der Tumorzellen führen. Die Mutationen sind entweder im Genom einzelner somatischer Zellen eines Organismus oder durch Vererbung in Keimzellen erworben.

Die entsprechenden Mutationen werden dann im letzteren Fall an alle somatischen Zellen eines Organismus weitergegeben. Während Keimbahnmutationen zu familiären Tumorerkrankungen führen, wenn sie weitervererbt werden, können somatische Mutationen in Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen bei allen sporadischen Tumorerkrankungen nachgewiesen werden. Da Mutationen in Onkogenen mit einer geregelten Embryogenese meist nicht vereinbar sind, spielen bei der Entstehung familiärer Tumoren überwiegend Mutationen in Tumorsuppressorgenen eine Rolle.

Im Rahmen der Tumorentstehung erfolgt anfangs zunächst die Mutation eines sogenannten Wächtergens (gatekeeper), das im Fall von Genomdefekten die Apoptose der betroffenen Zelle auslöst. Die Gatekeeper-Gene stellen in der Regel Tumorsuppressorgene dar, z.B. das p53- Gen. Dieses p53- Gen ist ein auf DNA bindender Transkriptionsfaktor, der bei Schäden am Genom, z.B. bei strahlungsinduzierten DNA-Strangbrüchen, Mutationen oder Fehlern nach der DNA-Replikation, aktiviert wird. Vermittelt wird die Aktivierung von p53 über p21. Diese Aktivierung von p53 leitet einen sofortigen Stopp des Zellzyklus ein. Danach folgt die Reparatur der DNA oder, falls dies unmöglich ist, der programmierte Zelltod wird eingeleitet. Wenn dieser wichtige Mechanismus durch die Mutationen im p53- Gen verloren geht, können Schäden in der DNA akkumulieren und neue Mutationen in weiteren Genen zur Transformation der Zelle beitragen. Das führt letztendlich zur Tumorentstehung. Bei etwa 15 % der Melanome treten Mutationen von p53 auf; dies ist wesentlich weniger als bei anderen Krebsarten. Auch Aberrationen auf den Chromosomen 9p21-22, 10q und 6q16-21 wurden mit der Entstehung von Melanomen in Verbindung gebracht (117). Verluste der p53- Funktion spielen auch bei der Entwicklung von Chemo- und Radioresistenzen in sporadischen Tumoren eine große Rolle. Bei langfristiger Unterdrückung des Immunsystems z.B. nach Organtransplantationen besteht ebenfalls ein bis zu 10-fach erhöhtes Risiko, an Krebs zu erkranken.

Dies ist die Erklärung dafür, dass familiäre Tumoren meist in deutlich früherem Lebensalter auftreten als sporadische und dass oft multiple Tumoren bei diesen Patienten entstehen. Oft sind zudem weitere Familienangehörige betroffen, wenn die Keimzellen verändert sind (116,117, 118).

Weitere Risikofaktoren sind intermittierende (zeitweise) UV- Exposition, Sonnenbrände in der Kindheit und Jugend, Hauttyp I oder II, mehr als 40 bis 50 gewöhnliche Pigmentmale, atypische Pigmentmale und angeborenes großes Pigmentmal.

Kutane maligne Melanome entstehen in 50-65 % der Fälle auf klinisch gesunder Haut. Bei 5 % der Patienten entstehen Melanome auf dem Boden einer Lentigo- maligna, wobei die Latenzzeit etwa 15-20 Jahre beträgt. Ungefähr 30 % der Melanome entwickeln sich auf einem melanozytären Nävus. Das Risiko für die Melanomentwicklung steigt mit der Anzahl erworbener melanozytärer Nävi. Dies gilt insbesondere für die atypischen melanozytären Nävi, wie z.B. bei dem sogenannten Syndrom der dysplastischen Nävi. Personen mit mehr als 5 dieser atypischen Nävi haben ein 6- fach erhöhtes Risiko, ein malignes Melanom zu entwickeln.

Ethnische Faktoren, geschlechtsspezifische Faktoren sowie Umweltfaktoren werden neben den genetischen Faktoren ebenso für die Entstehung von malignen Melanomen verantwortlich gemacht.

1.2 Die Typen des malignen Melanoms

Vorläuferläsionen des malignen Melanoms sind das *Melanoma in situ* (ein auf die Epidermis beschränktes Frühstadium der Erkrankung), *die Lentigo maligna* (stellt eine Sonderform des Melanoma in situ dar). Sie finden sich überwiegend an sonnen-exponierten Stellen, größtenteils im Gesicht, aber auch an Unterschenkeln und Unterarmen. Die Lentigo maligna tritt vorwiegend Ende der 6. bis Anfang der 7. Lebensdekade auf. Ferner sind hier zu nennen die *atypischen melanozytären Nävi* (in Form und Pigmentierung stark abweichende Nävi von auffällender Größe werden als atypisch bezeichnet) (55, 76).

1.2.1 Klinisch-histologische Subtypen

Tabelle 1 Klinisch- histologische Subtypen maligner Melanome / Zentralregister Malignes Melanom (2009)

Superfiziell spreitendes malignes Melanom (SSM)
Noduläres (knotiges) malignes Melanom (NMM)
Lentigo- maligna- Melanom (LMM)
Akrolentiginöses Melanom (ALM)
Nichtklassifizierbares Melanom (UCM)
Sonstige

Das **superfiziell spreitende Melanom (SSM)** beginnt mit einer intraepidermalen horizontalen Ausbreitungsphase zunächst als Fleck, entwickelt sich dann invasiv flach erhaben, häufig mit farblicher Vielfalt, hellen Regressionszonen und sekundär knotigen Anteilen. Histologisch charakteristisch ist ein pagetoides Muster der intraepidermalen Tumorkomponente im Randbereich. Das mediane Alter ist 51 Jahre und seine Häufigkeit unter den 4 Subtypen beträgt in Deutschland 57,4 %. Die bevorzugte Lokalisation ist der Rumpf.

Das **noduläre maligne Melanom (NMM)** ist der zweithäufigste Melanomtyp und stellt einen Anteil von 21,4 % mit einem medianen Alter von 56 Jahren. Die Anamnese ist aufgrund der meist raschen Entwicklung sehr kurz. Das Wachstum ist primär vertikal. Es erscheint als primär knotiger, exophytisch, überwiegend schwarz-brauner, häufig erosiv- blutender Tumor, dem eine initiale horizontale Wachstumsphase und damit die Möglichkeit zur Frühdiagnose fehlt.

Das **Lentigo-maligna-Melanom (LMM)** entsteht oft nach vielen Jahren auf dem Boden einer Lentigo maligna. Prädispositionsstellen sind zu 70 % das Gesicht und bei älteren Frauen zusätzlich die Unterschenkel. Es wächst zunächst als langsam auslaufender Fleck mit unterschiedlichen Brauntönen. Das mediane Alter ist 68 Jahre und die Häufigkeit unter den 4 Haupttypen beträgt im deutschen Sprachraum 8,8 %.

Das **akrolentiginöse maligne Melanom (ALM)** ist meistens an Handflächen, Fußsohlen sowie an den Phalangen lokalisiert, aber auch sub- oder periunguinal. Ehe die knotigen Anteile das invasive Wachstum signalisieren, zeichnet sich dieser Tumor meist unscharf begrenzt in seiner intraepidermalen Frühphase ab.

Die Häufigkeit des akrolentiginösen malignen Melanoms (ALM) beträgt in Deutschland nur 4,0 % und das mediane Alter ist 63 Jahre. In Asien und Afrika ist dieser Melanomtyp jedoch die häufigste Form maligner Melanome (55,121).

Das **nichtklassifizierbare Melanom (UCM)** ist eine Melanomart, bei der ein Primärtumor nicht zu finden ist. Bei diesem Tumor werden zuerst Metastasen diagnostiziert, deshalb werden solche Melanome als primär okkulte Melanome bezeichnet (121).

Seltene **Subtypen (Sonderformen)** des Melanoms sind: *das Melanom auf großem kongenitalen Nävus* (Läsionen, die mindestens 20 cm aufweisen oder mindestens 5 % der Körperoberfläche bedecken), *das desmoplastische Melanom* (die Diagnose kann nur histologisch gestellt werden und typisch ist ihr Neurotropismus), *das Ballonzellmelanom* (mehrkernige Ballonriesenzellen können vorhanden sein), *das*

nävöides Melanom (besteht aus kleinen Melanozyten, die in Nestern bei oft organoider Konfiguration angeordnet sind), *das Melanom mit Zügen des Spitz-Nävus* („spitzoides Melanom“, gutartige melanozytäre Neubildung, die histologisch eine Ähnlichkeit mit einem Melanom aufweist. Auch als „juveniles Melanom“ bezeichnet) und *das maligne blaue Nävus* (häufigste Lokalisation ist der behaarte Kopf, bei der Diagnosestellung häufig schon 1-4 cm groß) (121).

1.2.2 Weitere Sonderformen des malignen Melanoms sind: *das amelanotische Melanom* (rötlicher Primärtumor, völlig melaninfrei), *das Schleimhautmelanom* (bei stärker pigmentierten Rassen häufiger als bei Weißen, mit schlechterer Prognose, da oft spät erkannt; Sitz oral, genital und anal), *das verruköse maligne Melanom* (sehr selten, klinisch schwer zu diagnostizieren, oft fehlendes Pigment- und Palpationsbefund, ähnelt einem Dermatofibrom).

Das maligne Melanom entwickelt sich auf klinisch normaler Haut oder bei 20-30 % der Patienten auf einem präexistenten melanozytären Nävus, kongenitalen Nävus oder auf einem Nävus spilus (121).

1.2.3 Maligne Melanome im Kopf-Hals-Bereich

Dazu gehört das *maligne Melanom der Mundschleimhaut* (bevorzugte Lokalisation ist der Weich- oder Hartgaumen und der Oberkiefer- Alveolarfortsatz), das *maligne Melanom der Nasennebenhöhlen* und das *maligne Melanom des Auges* (85 % primär in der Aderhaut, der Rest in Ziliarkörper und Iris lokalisiert. Metastasiert immer hämatogen und in 95-99 % in die Leber).

Schleimhautmelanome der Kopf-Hals-Region sind hochmaligne Tumoren mit sehr ungünstiger Prognose. Das Schleimhautmelanom der Mundhöhle hat einen Häufigkeitsgipfel im 6. Lebensjahrzehnt (109).

1.3 Diagnostik

1.3.1 Klinische Diagnostik (Dermatoskopische Diagnostik /ABCD- Regel/)

Mehrere dermatoskopische Scores zur Melanomdiagnose wurden entwickelt. Dazu zählen die modifizierte Musteranalyse, die Bewertungsmethode nach Menzies, die 7-Punkte-Checkliste und die ABCD-Regel der Dermatoskopie (4). Alle Methoden führen zu einer Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit beim Melanom. Welche Methode der Einzelne verwendet, ist abhängig von seiner persönlichen Erfahrung und dem Vertrauen in das jeweilige Verfahren (55).

Zur **klinischen Diagnosestellung** wurde in den 80-er Jahren die ABCD-Regel aufgestellt, mit der auch Frühformen des malignen Melanoms erkannt werden können.

Tabelle 2 **ABCD- Regel** / Abbasi et al. 2004; Friedman et al. 1985 /

A	Asymmetrie (vorhanden)
B	Begrenzung (unregelmäßig)
C	Colorit (Farbe wechselnd in der Läsion)
D	Durchmesser (>5 mm)

Die **Dermatoskopie** sollte immer herangezogen werden. Wie eine Metaanalyse von 22 Studien mit 9004 pigmentierten Hautläsionen zeigt, erreichen Experten im Vergleich zur klinischen Diagnostik mit der Dermatoskopie einen 35- prozentigen Anstieg der diagnostischen Treffsicherheit und damit eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 79 % (121).

1.3.2 Histopathologische Diagnostik

Die klinische Verdachtsdiagnose eines Melanoms muss immer histologisch bestätigt werden.

Zu den Standards der histologischen Befundung maligner Melanome gehört die Malignitätsdiagnostik. Hier werden beurteilt die asymmetrische Architektur, die pagetoide Durchwanderung, die fehlende Reifung zur Tiefe hin, die diffuse Invasion an der Basis, das lymphohistiozytäres Infiltrat, die Regressionsphänomene, die Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, die Hyperchromasie und Polymorphie der Kerne und das

Vorhandensein von Mitosen. Bei histologisch unklaren Tumoren, amelanotischen Tumoren oder vermuteten Melanometastasen kann eine immunophänotypische Charakterisierung (S-100 Protein, HMB-45 Antigen, Melan A, MIB-1 als Proliferationsmarker) hilfreich sein (55,121).

Die zusätzlich erforderlichen diagnostischen Parameter sind die Tumordicke nach Breslow, der histologische Subtyp, das Vorhandensein von Ulceration, das Vorhandensein von Regression und die Nävusassoziation (121).

1.3.2.1 Tumordicke nach Breslow

Ein wichtiger prognostischer Faktor ist die am histologischen Präparat gemessene Tumordicke nach Breslow, denn mit zunehmender Tumordicke steigt die Metastasierungswahrscheinlichkeit. Es gelten dabei folgende 10-Jahres- Überlebensraten:

Tabelle 3 Die Tumordicke nach Breslow (Breslow A. et al. 1970)

<u><i>Tumordicke nach Breslow</i></u>	<u><i>10-Jahres-Überlebensrate</i></u>
weniger oder gleich 0,75 mm	97 %
0,76 bis 1,5 mm	90 %
1,51 bis 4,0 mm	65 %
Größer als 4,0 mm	50 %

Weitere wichtige prognostische Faktoren sind die Lokalisation, also der Ort des Auftretens des Tumors (ungünstigere Prognosen bei Lokalisation am oder nahe des Körperstamms), das Geschlecht (schlechtere Prognose für Männer), das Vorhandensein einer Geschwürbildung (Ulzeration) sowie eine erhöhte Mitoserate (noduläre Melanome enthalten häufig eine höhere Zahl von Mitosen) (121).

1.3.2.2 Weitere diagnostische Maßnahmen sind; *die Ausbreitungsdiagnostik* [umfasst eine Lymphknoten-sonographie des regionären Abflussgebietes, eine Röntgen-Thorax- Aufnahme (2 Ebenen), die Sonographie des Abdomens einschließlich Becken und Retroperitoneum], *die Diagnostik durch hochauflösende Sonographie der Haut* [mittels hochfrequenter Sonographie kann eine Tumordickenmessung erfolgen, die für den Sicherheitsabstand bei der Exzision oder für die Durchführung einer Wächter-lymphknotenbiopsie von Bedeutung ist] und die *Wächter- Lymphknotenbiopsie (ELND)*

[sie wurde entwickelt, um selektiv den ersten drainierenden Lymphknoten der regionären Lymphabstromstation darzustellen] (55).

1.4 TNM - Klassifikation und Stadieneinteilung des malignen Melanoms der Haut (AJCC 2009)

Für das maligne Melanom wurde vom AJCC 2009 eine neue TNM- Klassifikation und Stadieneinteilung vorgeschlagen, die inzwischen auch von der UICC akzeptiert worden ist (4). Diese neue Einteilung wird jetzt der Klassifikation des malignen Melanoms zugrunde gelegt und ist in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

Tabelle 4 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des Malignen Melanoms der Haut (AJCC 2009*)

T	Tumordicke (mm)	Ulzerationsstatus/Mitoserate
Tis	n. z.	n. z.
T1	≤ 1,00	a) Ohne Ulzeration, Mitoserate <1/mm ² b) Mit Ulzeration o. Mitoserate ≤ 1/mm ²
T2	1,01 - 2,00	a) Ohne Ulzeration b) Mit Ulzeration
T3	2,01 - 4,00	a) Ohne Ulzeration b) Mit Ulzeration
T4	> 4,00	a) Ohne Ulzeration b) Mit Ulzeration
N	Zahl der befallenen Lymphknoten	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N0	0	n. z.
N1	1	a) Mikrometastasen** b) Makrometastasen†
N2	2 - 3	a) Mikrometastasen** b) Makrometastasen† c) in-Transit-Metastasen Satellitenmetastasen
N3	4 oder mehr Lymphknoten befallen, oder verbackene Lymphknoten, oder In-Transit-Metastasen/Satellitenmetastasen mit Lymphknotenbeteiligung	
M	Lokalisation	Serum-α-LDG-Spiegel
M0	Keine Fernmetastasen	n. z.
M1a	Fernmetastasen der Haut, der Subcutis oder der Lymphknoten	unauffällig
M1b	Lungenmetastasen	unauffällig
M1c	Alle anderen Organmetastasen Jede Art von Fernmetastasen	unauffällig unauffällig
* Balch et al. JCO 2009 ** Diagnose nach Wächterlymphknotenbiopsie. † Definiert als klinisch nachweisbare Lymphknotenmetastasen, die histologisch bestätigt wurden. Abkürzungen: n. z. = nicht zutreffend und LDH = Laktatdehydrogenase		

Tabelle 5 Anatomische Stadieneinteilung des malignen Melanoms der Haut (AJCC 2009*)

Klinisches Stadium*				Pathologisches Stadium†			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Jedes T	N>N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2B	M0
				IIIC	T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1	IV	Jedes T	Jedes N	M1

* Die klinische Stadieneinteilung beinhaltet das Mikrostaging des primären Melanoms sowie die klinische/radiologische Evaluierung auf Metastasen. Die klinische Stadieneinteilung erfolgt traditionell im Anschluss an die vollständige Exzision des Primärtumors und die klinische Beurteilung auf das Vorliegen von regionären Metastasen oder Fernmetastasen.

† Die pathologische Stadieneinteilung beinhaltet das Mikro staging des primären Melanoms unter Einbeziehung feingeweblicher Befunde zu den regionären Lymphknoten nach partieller (d. h. Wächterlymphknotenbiopsie) oder vollständiger Lymphadenektomie. Die pathologischen Stadien 0 und IA stellen Ausnahmen dar; in diesen Stadien ist eine feingewebliche Evaluierung der Lymphknoten nicht erforderlich.

1.5 Therapie

1.5.1 Primäre Therapie / Operative Verfahren /

Wenn Exzisionsbiopsien technisch möglich sind, werden Inzisionsbiopsien nicht durchgeführt. Bei eindeutigem Verdacht auf ein malignes Melanom, sollte ein primärer Sicherheitsabstand von 1 cm gewählt werden (55).

1.5.1.1 Empfohlene Sicherheitsabstände bei der Primäroperation

Tabelle 6 Empfohlene Sicherheitsabstände bei der Primäroperation (Balch et al, 2001a,b ; Garbe C et al , 2006)

Tumordicke nach Breslow	Sicherheitsabstand
in situ	0,5 cm
bis 2 mm	1 cm
> 2 mm	2 cm

Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren bei bis zu 2 mm dicken Melanomen (z.B. Ulzeration, Regressionszeichen im Primärtumor), kann ein Sicherheitsabstand von 2 cm in Erwägung gezogen werden.

Die höchste Letalität haben *Tumoren der Sinusschleimhaut*, gefolgt von *Mundhöhle*, *Pharynx* und *Nasennebenhöhle* (132). Eine lokale radikale chirurgische Behandlung kann jedoch die Prognose verbessern. Lymphknotenausräumungen sind nicht prognoseverbessernd. Sie sollten nur bei nachgewiesenen Absiedlungen in die Lymphknoten des Halses unter Erhalt funktionell wichtiger Strukturen operiert werden. Leider werden diese Tumore meistens erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt und verhalten sich prognostisch ähnlich ungünstig. Daher sollten diese Melanome nach dem gleichen Prinzip möglichst funktionserhaltend unter Berücksichtigung der Lebensqualität chirurgisch behandelt werden (55).

Bei Melanomen im Gesicht, in akraler Lokalisation und anogenital kann statt der Einhaltung eines lateralen Sicherheitsabstandes die histologisch kontrollierte Chirurgie mit Sicherstellung der vollständigen Exzision aller Tumoranteile empfohlen werden.

Die histographische Chirurgie kann darüber hinaus auch bei akral-lentiginösen Melanomen an den Händen und Füßen eingesetzt werden, um in diesen schwierigen anatomischen Lokalisationen den Sicherheitsabstand zu reduzieren (25,26).

Zu den *Therapiemöglichkeiten* neben der Exzision des Primärtumors oder Enukleation des Auges, gehören die Ausräumung der dem Tumor benachbarten Lymphabflußgebiete; die sentinel- Lymphadenektomie, die elektive Lymphknotendisektion (ELND / Wächterlymphknotenbiopsie) und die selektive Neck-Dissektion.

1.5.1.2 Adjuvante Therapie

Dazu gehören *die adjuvante Immuntherapie* und *die adjuvante Chemotherapie*.

Bei Melanompatienten mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko (TD > 1,5 mm und / oder reg. Lymphknotenmetastasen) besteht ein erhebliches klinisches Interesse an einer vorbeugenden (= adjuvanten) Therapie zur Verbesserung der Prognose. Da adjuvante Therapien die Lebensqualität einschränken können sind an ihre Indikation und Durchführung hohe Ansprüche zu stellen (55,69).

1.5.1.3 Adjuvante Immuntherapie

Prospektive randomisierte Studien zur Evaluation unspezifischer Immuntherapien mit Bacille Calmette Guerin (BCG) und Corynebacterium parvum ergaben keinen Hinweis auf eine signifikante Verlängerung der rezidivfreien Zeit oder der Gesamtüberlebensraten. In der größten adjuvanten Therapiestudie zur BCG-Immunisierung ergab sich für die mit BCG Behandelten sowie für die mit BCG und Dacarbazin Behandelten kein Vorteil im Vergleich zu unbehandelten Patienten (42,55, 69).

1.5.1.4 Therapie mit Interferon-alpha

Interferon-alpha ist die erste Substanz, die in prospektiven randomisierten Studien in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms zu einem signifikanten Vorteil für die Behandelten geführt hat.

Die zur Verfügung stehenden Interferone heißen Interferon-alpha 2a (Roferon A) und Interferon-alpha 2b (Intron A). In ihrer molekularen Struktur unterscheiden sie sich nur in zwei Aminosäuren. Sie sind in ihrer Wirksamkeit und ihrer Nebenwirkungen als weitgehend äquivalent anzusehen.

Die Anwendung von pegyliertem Interferon-alpha 2b (Peg-Intron) in der adjuvanten Therapie des Melanoms befindet sich noch in der Überprüfung durch die amerikanischen Gesundheitsbehörden.

In Schweden wurde 2006 für die adjuvante Melanombehandlung ein natürliches Interferon-alpha (Multiferon) zugelassen, welches bei Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber rekombinanten Interferonen die Therapie der Wahl bei verschiedenen Indikationen ist (111,117, 121).

Bei Patienten mit einem Tumordicke von mehr als 2 mm und fehlender Kontraindikation wird in der deutschen Melanom-Leitlinie 2008 empfohlen, eine Interferon-Therapie anzubieten.

Tabelle 7 Behandlungsschemata für die adjuvante Behandlung mit Interferon- alpha beim malignen Melanom / Hauschild A. et al 2000; Garbe C. et al 2005; Szeimies R-M et al 2010/

Schemata	Dosierung	Frequenzen	Behandlungsdauer	Indikationen
Niedrigdosisschema	3 Mio. IU subkutan	Tage 1, 3 und 5 jeder Woche	18-24 Monate	Stadien II-III
Hochdosisschema: Initiierung	20 Mio. IU/m ² KOF intravenös als Kurzinfusion	Tage 1-5 jeder Woche	4 Wochen	Stadium III
Hochdosisschema: Erhaltung	10 Mio. IU/m ² KOF subkutan	Tage 1, 3 und 5 jeder Woche	11 Monate	Stadium III

Tabelle 8 Aktive prospektiv randomisierte Multicenterstudien der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) u. d. EADO zur adjuvanten Therapie des malignen Melanoms (Szeimies R-M et al 2010)

Studienleiter	Kontakte	Melanomstadien	Medikamente	Protokolle
Prof. Dr. C. Garbe (ADO)	Hautklinik der Universität Tübingen; Tel.: 07071/ 298-7110; Fax: 295187 (Rekrutierung beendet)	IIA (T3a) bis IIIB	Interferon α 2a (Roferon-A) versus Peginterferon α 2a Pegasys	3-mal 3 Mio. IE Interferon α 2a/Woche subkutan für 2 Jahre versus Peginterferon α 2a in einer Dosierung von 180 μ g/Woche subkutan für 2 Jahre
Dr. P. Mohr (ADO)	Hautklinik der Elbekliniken Buxtehude; Tel.: 04161/ 703-0 Fax: 703-6445 (Rekrutierung noch möglich)	IIIA-C	intermittierende Hochdosistherapie mit Interferon α 2b (Intron A) als Hochdosistherapie	Hochdosis-Interferon- α 2b-Standardschema nach Kirkwood (20 Mio. IE/m ² KOF intravenös an den Tagen 1-5 über 4 wochen, alle 16 Wochen wiederholt, für 1 Jahr) versus 20 Mio. IE/m ² KOF intravenös an den Tagen 1-5 über 4 wochen, gefolgt von 48 Wochen mit einer Dosierung von 3-mal 10 Mio. IE/m ² KOF/Woche subkutan
Prof. Dr. C. Grabe (EADO)	Hautklinik der Universität Tübingen; Tel.: 07071/ 298-7110; Fax: 295187 (Rekrutierung beendet)	IIA bis IIIB	Peginterferon α 2b (Pegintron) versus Interferon α 2b (Intron A)	100 μ g Peginterferon α 2b Woche über 36 Monate versus 3-mal 3 Mio. IE Interferon α 2b/Woche über 18 Monate

1.5.1.5 Adjuvante Chemotherapie

Die systemische adjuvante Chemotherapie ergab in prospektiven randomisierten Studien im Gegensatz zu ersten Untersuchungen mit historischen Kontrollkollektiven keinen signifikanten Vorteil für die behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten. Eine der umfangreichsten Untersuchungen der Central Oncology Group (COG) aus den USA weist sogar schlechtere Überlebensraten in der Chemotherapie-Gruppe im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen auf (55).

1.5.2 Sekundäre Therapie

1.5.2.1 *Resektionen von Fernmetastasen*

Beim Vorliegen von mit R0-Intention operablen Metastasen möglichst an nur einem inneren Organ (z.B. Lunge oder Gehirn) sollte die operative Exstirpation der Metastase(n) als Therapie der ersten Wahl angestrebt werden (bei Hirnmetastasierung gleichwertig mit stereotaktischer Bestrahlung). Die Möglichkeit einer vorherigen adjuvanten Therapie bleibt zu prüfen.

1.5.2.2 *Chemotherapie und Chemoimmuntherapie*

Prinzipielle Indikationen zur systemischen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie sind inoperable Rezidivtumoren, inoperable regionäre Metastasen sowie Fernmetastasen (Stadium IV). Da die Behandlungen überwiegend unter palliativen Gesichtspunkten erfolgen, sind die therapeutischen Bemühungen im Hinblick auf die Erhaltung der Lebensqualität kritisch zu würdigen (55,121).

Tabelle 9 Chemo- und Chemo-Immun-Therapieschemata in der palliativen Therapie des malignen Melanoms (modifiziert nach Garbe u. Eigentler 2004)

Medikamente	Dosierung
<i>Monochemotherapien</i>	
Dacarbazin	<ul style="list-style-type: none"> • 250 mg/m² KOF intravenös an den Tagen 1-5 (alle 3-4 Wochen) - 800-1200 mg/m² KOF intravenös an Tag 1 (alle 3-4 Wochen)
Temozolomid	<ul style="list-style-type: none"> • 150-200 mg/m² KOF oral an den Tagen 1-5 (alle 4 Wochen) - 150 mg/m² KOF oral an den Tagen 1-7, dann 7 Tage Pause (Biweekly Schema)
Fotemustin	100 mg/m ² KOF intravenös an den Tagen 1, 8 und 15 (Gabe nur an den Tagen 1 und 8, wenn eine andere Chemotherapie vorausgegangen ist), dann 5 Wochen Pause (Fortsetzung alle 3 Wochen)
Vindesin	• 3 mg/m ² KOF intravenös (alle 2 Wochen) bis zu einer Höchstdosis von 5 mg absolut
Interferon α	<ul style="list-style-type: none"> • 9-18 Mio. IE/m² KOF intravenös 3-mal wöchentlich (kontinuierliche Gabe) • Peginterferon α2a: 180-450 μg/Woche
Interleukin 2	600000 IU/kg KG als 15-minütige intravenöse Kurzinfusion alle 8 Stunden an den Tagen 1-5 (maximal 14 Einzeldosen), Wiederholungszyklus an Tag 14
<i>Chemo-Immun-Therapien</i>	
Dacarbazin (Temozolomid) plus Interferon α	<ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazin: 850 mg/m² KOF intravenös an Tag 1 (bzw. Temozolomid: 150 mg/m² KOF oral an den Tagen 1-5) • Interferon α2a/b: 3 Mio. IE/m² KOF subkutan an den Tagen 1-5 (oder 5 Mio. IE/m² KOF subkutan 3-mal/Woche in den Wochen 2-4) • Wiederholung alle 4 Wochen
Temozolomid plus pegyliertes Interferon α	<ul style="list-style-type: none"> • Temozolomid: 200 mg/m² oral an den Tagen 1-5 alle 4 Wochen • pegyliertes Interferon α: 100 μg subkutan pro Woche
Vindesin plus Interferon α	<ul style="list-style-type: none"> • Vindesin: 3 mg/m² KOF intravenös an Tag 1 • Interferon α2a/b: 5 Mio. IE/m² KOF subkutan 3-mal/Woche • Wiederholung alle 2 Wochen
Dacarbazin/Cisplatin plus Interferon α	<ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazin: 250 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 3 • Cisplatin: 30 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 3 • Interferon α: 10 Mio. IE/m² KOF subkutan an den Tagen 1-5 • Wiederholung alle 4 Wochen
<i>Polychemotherapien</i>	
DVP-Schema	<ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazin: 250 mg/m² KOF intravenös an den Tagen 1-5 • Vindesin: 3 mg/m² KOF intravenös an Tag 1 • Cisplatin: 100 mg/m² KOF intravenös an Tag 1 • alle 3-4 Wochen <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazin: 450 mg/m² KOF intravenös an den Tagen 1 und 8 • Vindesin: 3 mg/m² KOF intravenös an den Tagen 1 und 8 • Cisplatin: 50 mg/m² KOF intravenös an den Tagen 1 und 8 • alle 3-4 Wochen
BOLD-Schema	<ul style="list-style-type: none"> • Bleomycin: 15 mg intravenös an den Tagen 1 und 4 • Vincristin: 1 mg/m² KOF intravenös an den Tagen 1 und 5 • CCNU: 80 mg/m² KOF per os an Tag 1 • Dacarbazin: 200 mg/m² KOF intravenös an den Tagen 1-5 • alle 4-6 Wochen
BHD-Schema	<ul style="list-style-type: none"> • BCNU: 150 mg/m² KOF intravenös an Tag 1, nur jeden zweiten Zyklus • Hydroxyurea: 1500 mg/m² KOF per os an den Tagen 1-5 • Dacarbazin: 150 mg/m² KOF intravenös an den Tagen 1-5 • alle 4 Wochen
DBCT-Schema	<ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazin: 220 mg/m² KOF intravenös an den Tagen 1-3 • BCNU: 150 mg/m² KOF intravenös an Tag 1, nur jeden zweiten Zyklus • Cisplatin: 25 mg/m² KOF intravenös an den Tagen 1-3 • Tamoxifen: 2-mal 10 mg/d per os • alle 3-4 Wochen

1.5.2.3 “Targeted“ Therapien

Die sogenannte targeted (zielgerichtete) Therapie zielt auf die Blockade molekularer Zielstrukturen, die eine Apoptoseinhibition, eine Migration oder eine Penetration maligner Zellen bedingen.

Tabelle 10 Auswahl von targeted Therapien in der klinischen Prüfung beim malignen Melanom ab Phase II (Szeimies R-M et al 2010)

Wirkstoffgruppen	Substanzen	Targets	Phasen der klinischen Prüfung
Tyrosinkinaseinhibitoren	Sorafenib (Nexavar)	Raf, MEK, VEGFR-2/-3, PDGFR, EGFR, p38, Flt-3, c-kit	II, III
	Sunitinib (Sutent)	VEGFR-2, PDGFR, Flt-3, c-kit	II
	Imatinib (Glivec)	Bcr/Abl, c-kit, PDGFR	II
	Cediranib (Recentin)	VEGFR-1/-2/-3, PDGF, c-kit	II
	AZD 6244	MEK	II
	Dasatinib (Sprycel)	Bcr/Abl, SRC, c-kit, EPHA2, PDGFR-8	II
Monoklonale Antikörper	Bevacizumab (Avastin)	VEGF	II
	CNTO 95	$\alpha_v\beta_3$ -, $\alpha_v\beta_5$ -, $\alpha_v\beta_1$ -, und $\alpha_v\beta_6$ -Integrin	II
	Volociximab	$\alpha_v\beta_1$ -Integrin	II
	Ipilimumab	CTLA-4	II, III
	Tremelimumab	CTLA-4	III
	rM28	CD 28, melanomassoziiertes Proteoglykan	II
mTOR-Antagonisten	Temsirolimus (Torisel)	mTOR, PTEN/PI3-K/Akt-Signalweg	II
	Evirolimus (Certican)		II
Proteasominhibitor	Bortezomib (Velcade)	NF κ B	II
Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor	INO-1001	Poly-ADP-Ribose-Polymerase	II
Antihistondeazetylaseinhibitor	Vorinostat (Zolinza)	Histondeazetylase	II
Heparanaseinhibitor	PI-99	Heparanase, Heparansulfat	II
Immunotoxine	LMB-2	CD 25	II
	Denileukin difitox (Ontak)		II
	RFT5-dgA		II
ADP: Adenosindiphosphat CTLA: Dytotoxic T Lymphocyte Antigen EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor EPHA2: Eph Receptor Tyrosine Kinase A2 Flt-3: FMS-like Tyrosine Kinase 3 MEK: Mitogen-activated Protein Kinase mTOR: mammalian Target of Rapamycin		NF κ B: nuklearer Faktor κ B PDGF: Platelet-derived Growth Factor PDGFR: Platelet-derived Growth Factor Receptor SRC: Onkogen aus dem Rous Sarcoma Virus SRC: Onkogen aus dem Rous Sarcoma Virus VEGF: Vascular endothelial Growth Factor VEGFR: Vascular endothelial Growth Factor Receptor	

Neben den tumorassoziierten Antigenen wie MAGE-1, MAGE-3, Tyrosinase, gp 100, gp75 oder MART-1/Melan-A kommen auch als weitere immuntherapeutische Ansätze das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA 4) wie Ipilimumab und Tremelimumab sowie Toll-like-Rezeptor-Agonisten in Betracht (30,104). Die Beeinflussung von co-stimulatorischen Molekülen zur Verstärkung der T-Zell-medierten Immunantwort beim Melanom stellt aktuell einen der vielversprechendsten Therapieansätze dar.

Beim fernmetastasierten Melanom wurden die Ergebnisse einer Zulassungsstudie zum CTLA-4-Antikörper (*Ipilimumab*) dargestellt. In dieser Studie wurde das „konventionelle Zytostatikum“ Dacarbazin (DTIC) mit Ipilimumab im Vergleich zu einer ausschließlichen DTIC-Monotherapie verglichen.

Das auf dem ASCO-Kongress 2009 vorgestellte PLX 4032 (Zelboraf® (Vemurafenib) 2012 in Europa zugelassen) erzielte das spektakulärste Studienergebnis. PLX 4032 ist ein selektiver Inhibitor von mutagenem B-Raf, das bei etwa 60% aller Primärtumoren eines Melanoms und Metastasen gefunden wird.

In einer Pilotstudie zeigten 70% der behandelten Patienten eine partielle oder komplette Remission, wenn bei ihnen eine V 600E-Mutation des B- Raf- Gen vorkam und sie nachfolgend mit PLX 4032 als Monotherapeutikum behandelt wurden.

Zu den „*targeted therapies*“ gehörte 2009 auch beim metastasierten Melanom der Nachweis von c-Kit-Mutationen bei etwa 15% der Patienten. Insbesondere bei Patienten mit akrolentiginösem und Schleimhautmelanomen führte das zur Anwendung von c-Kit-Inhibitoren wie z.B. *Imatinibmesylat*. Eine hohe Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Ansprechens besteht, wenn eine aktivierende c-Kit-Mutation vorliegt.

In Einzelfällen führte die lokale Therapie mit *Imiquimod* zur partiellen oder kompletten Remission (77,131).

Eine lokoregionäre Lymphknotenmetastasierung konnte trotz eines guten Therapieansprechens von Satelliten- und Intransitmetastasen jedoch nicht verhindert werden.

Fazit: Die Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms hat sich in den vergangenen Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert. Aufgrund große Fortschritte der molekularen Medizin ist damit zu rechnen, dass in den kommenden Jahren zahlreiche neue, vielversprechende “targeted” Therapeutika für die Onkologie entwickelt werden. Mit den CTLA-4 Antikörpern, dem Raf-Kinase-Inhibitor (*Sorafenib*) und dem TLR-Agonist (*Imiquimod*) befinden sich drei “targeted” Therapeutika beim malignen

Melanom derzeit in Prüfung, wobei Ergebnisse aus laufenden klinischen Studien noch ausstehen (70,121).

1.5.2.4 Weitere Therapiemöglichkeiten sind; die *Strahlentherapie* (bei dem primären malignen Melanom als Primärbehandlung nur in den Einzelfällen indiziert, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist. Auch in Hochrisikokonstellationen scheint die elektive Bestrahlung einen therapeutischen Gewinn zu erreichen; die *Kryochirurgie*: (es können große nichtoperable Lentigo-maligna-Läsionen insbesondere bei älteren Patienten kryochirurgisch behandelt werden, wobei die Kryochirurgie bei punktuellen Rezidiven wiederholt werden kann. Das Verfahren kann auch zur palliativen Therapie multipler Hautmetastasen bei Patienten mit Multiorganmetastasierung eingesetzt werden. Von einer kryochirurgischen Behandlung des primären malignen Melanoms ist dringend abzuraten. Die *Verbindung von Bestrahlung mit Hyperthermie/Thermoradiotherapie* kann eine sinnvolle therapeutische Option darstellen, befindet sich aber noch in Erprobung. Die Ergebnisse von retrospektiven und prospektiven klinischen Studien zeigten übereinstimmend, dass das kombinierte Vorgehen der alleinigen Strahlentherapie überlegen sein kann. Die lokale Tumorkontrollrate scheint sich durch die kombinierte Behandlung, bestehend aus Strahlentherapie und Hyperthermie, zu verbessern (55, 120).

1.5.2.5 *Besonderheiten beim metastasierten Uveamelanom*

Melanome des Auges (der Uvea, des Ziliarkörpers oder der Retina) weisen gegenüber kutanen Melanomen ein anderes Metastasierungsmuster auf. Diese Beobachtung hängt damit zusammen, dass das Auge kein Lymphabflußsystem besitzt und eine Metastasierung nahezu immer primär in der Leber zu beobachten ist. Aus diesem Grund wurde die Prognose von Aderhautmelanomen in metastasiertem Stadium früher schlechter als die von kutanen Melanomen im metastasierten Stadium eingeschätzt. Vergleicht man jedoch die Überlebensraten von Patienten mit Lebermetastasen eines Aderhautmelanoms mit denen von Patienten mit Lebermetastasen eines kutanen Melanoms, so sind keine prognostischen Unterschiede feststellbar. Aufgrund der bevorzugten Metastasierung in die Leber können bei Patienten mit Aderhautmelanomen und manifester Lebermetastasierung lokoregionäre Therapieverfahren in Erwägung gezogen werden. Die intraarterielle intrahepatische Chemotherapie mit Fotemustin bewirkt in bis zu 40 % aller Fälle eine zumeist temporäre partielle, in deutlich weniger

Fällen auch eine komplette Remission der Lebermetastasen. Eventuell kann das Verfahren mit einer Chemoembolisation verbunden werden (55).

Tabelle 11 Medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen Uveamelanoms

Medikamente	Dosierung	Ansprechrate
Fotemustin [Egerer et al. 2001]	Induktionszyklus 100 mg/m ² intraarteriell über 4 Std. (A. Hepatica) wöchentlich über 4 Wochen anschließend 5 Wochen Pause, dann Fortführung der Therapie in 3-wöchentl. Abständen	28,6 %
Treosulfan/Gemcitabin [Pföhler et al. 2003]	Treosulfan 5 g/m ² i.v. Tag 1 Gemcitabin 1 g/m ² i.v. Tag 1 Wiederholung alle 3-4 Wochen	28,6 %

1.6. Nachsorge und Prävention

Die Nachsorge in den ersten 5 Jahren postoperativ sollte sehr ernst genommen werden und engmaschig erfolgen, da in dieser Zeitspanne 90 % der Metastasen auftreten.

Darüber hinaus sind aber Spätmetastasen auch nach 10-15 Jahren möglich, da bei Melanompatienten für das Auftreten von einem Zweitmelanom ein 10- fach höheres Risiko besteht. Daher sollte die Nachsorge generell über einen Zeitraum von 10 Jahren erfolgen.

Tabelle 12 Empfehlungen für die Nachsorge kutaner maligner Melanome (Intervalle in Monaten) [Garbe & Schadendorf 2003]

Stadium und Tumordicke	Körperliche Untersuchung 1. - 5. Jahr	Körperliche Untersuchung 6. - 10. Jahr	Lymphknoten-sonographie 1. - 5. Jahr	Blut-untersuchung** Protein S100 1. - 5. Jahr	Bildgeb. Untersuchung*** 1. - 5. Jahr
I, ≤ 1mm	6	12	Keine	Keine	Keine
I+II, > 1 mm	3	6 - 12	6	3 - 6	Keine****
III *	3	6	3 - 6	3 - 6	6
IV	Individuell				

* Das Stadium III umfaßt alle Formen der lokoregionären Metastasierung. Das neue AJCC-Stadium IIC (> 4 mm Tumordicke + Ulzeration) sollte wie Stadium III behandelt werden, da die Prognose vergleichbar ist.

** Für die Rezidiverkennung ist allein Protein S100 geeignet.

*** Abdomen-Sonografie und Röntgen-Thorax-Untersuchung, oder CT bzw. MRT oder PET

**** Im Rahmen adjuvanter Therapien werden bildgebende Untersuchungen in 6 – 12 monatlichen Abständen empfohlen.

Die Melanomnachsorge beinhaltet die Feststellung der Tumorfreiheit bzw. Früherkennung einer Progression sowie die Überwachung des Pigmentsystems zur Früherkennung von Melanomvorläufern und Zweitmelanomen. Weiterhin wichtig ist die psychosoziale Betreuung und Dokumentation der Krankheitsverläufe sowie die Durchführung und Überwachung einer adjuvanten Therapie.

Im Rahmen der psychosozialen Nachsorge kann bei Patienten auch eine Rehabilitationsmaßnahme in entsprechenden Fachkliniken durchgeführt werden. Die "Rehabilitationsnachsorge" hat das Ziel, den richtigen Umgang mit der Tumorerkrankung und den damit verbundenen körperlichen und psychischen Störungen zu vermitteln, um einer Desintegration im sozialen und beruflichen Umfeld vorzubeugen. Darüber hinaus sollen funktionelle Störungen durch entsprechende Maßnahmen in der Rehabilitation verbessert oder beseitigt werden (52,55).

2. Fragestellung

Die vorliegende Studie möchte dazu beitragen, die notwendige engmaschige Nachsorge mit gezielter Suche nach diesem bösartigen Tumor und dessen Metastasen zu erleichtern. Durch die Beachtung der unterschiedlichen Metastasierungsmuster verschiedener histologischen Subtypen in die jeweiligen Organe, die hier auch besprochen werden, könnte man zum Wohle der Patienten bei der Metastasensuche schnellere und bessere Ergebnisse erzielen.

Durch die Auswertung der Patientendaten im Rahmen einer 10-Jahres-Studie von 1992-2002 wird versucht, die Häufigkeit von Melanom- Subtyp pro Jahr und deren geschlechtsspezifische Aufteilung darzustellen.

Um die jeweiligen Melanome frühzeitig erkennen zu können, sollten folgende Fragen beantwortet werden: welches Geschlecht und welche Altersgruppe sind gefährdet und bei wem und wann ist das Rezidivrisiko am höchsten? Welche Melanomart ist am häufigsten vorhanden und welche metastasiert am ehesten? Wo und in welcher Form tritt das Erstrezidiv auf? Welcher Melanomtyp bevorzugt welche Lokalisationen? Wie hoch ist der prozentuale Anteil des akrolentiginösen Melanom (ALM) an Hand und Fuß (auch nach Geschlechtern aufgeteilt)? Wie ist die Prognose? Welche Stadien hatten die Patienten, bei denen innerhalb von 6 Monaten Metastasen aufgetreten sind? Welcher Zusammenhang besteht zwischen Tumordicke und Sicherheitsabstand bei der Exzision? Nach wie vielen Monaten traten Metastasen nach der Primär- OP auf (krankheitsfreies Intervall)? Welche Lokalisationen hatten die Metastasen? Welcher histologische Subtyp metastasiert vorwiegend in die inneren Organe und welcher in die Lymphknoten? Welcher Melanomtyp metastasiert vorwiegend in welche Organe? Wie war die Verteilung der verschiedenen histologischen Subtypen bei verstorbenen Patienten? Wie hoch war die 10-Jahres- Überlebensrate in dem vorliegenden Patientengut?

3. Material und Methoden

Von den zwischen 01.01.1992 und 31.12.2001 in der Universitätsklinik Regensburg im Rahmen der Melanom- Nachsorge betreuten 1779 Patienten waren 1660 vollständig auswertbar. Das Einzugsgebiet der Patienten war im wesentlichen Oberpfalz und Niederbayern (Gesamtfläche 20.020,94 km² mit 2.274.079 Einwohnern).

Die Exzision der malignen Melanome erfolgte mit einem Sicherheitsabstand von 1 bis 5 cm nach den jeweils gültigen internationalen Richtlinien, mit wenigen Ausnahmen aufgrund schwieriger anatomischer Lokalisationen.

Die Patienten waren im Rahmen der speziellen ambulanten Melanom-Nachsorge-Sprechstunde ausführlich aufgeklärt und in 3-6 monatigen Abständen regelmäßig körperlich untersucht und gemäß weltweit geltender, sowie gemäß der aktuellen DDG – Empfehlungen für mindestens 10 Jahre nachbetreut. Die Metastasen wurden soweit möglich, chirurgisch, ansonsten chemo-, immuno- oder strahlentherapeutisch behandelt. Neuerdings wurden auch gen- und immuno-therapeutische Behandlungsstrategien angewandt.

Die Analyse und Datenerfassung des Patientenkollektivs erfolgte mit dem Dokumentations- und Auswertungsprogramm des Zentralregisters/ malignes Melanom.

4. Ergebnisse

Das **Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose** der insgesamt 1660 Patienten betrug 54 Jahre. Der älteste Patient zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, war 91 Jahre, der jüngste 12 Jahre alt. Von 1660 Patienten waren insgesamt 1014, die das 50. Lebensjahr bei der Erstdiagnose überschritten hatten. Davon waren 493 weiblich und 521 männlich.

4.1 Häufigkeiten der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen des malignen Melanoms pro Jahr

Gesamtpatientenzahl 1660, in dem Zeitraum von 1992-2001

Tabelle 13 Häufigkeiten Melanomsubtyp pro Jahr

Anzahl	HistoKürzel							
Diagnosejahr	SSM	NMM	LMM	ALM	AM	unbek. Tumor	Aderhautm.	Gesamtergebnis
1992	29	15	6	3	4	13	1	71
1993	73	18	9	4	0	22	0	126
1994	77	28	4	6	2	18	0	135
1995	65	26	13	6	2	20	0	132
1996	101	25	6	13	3	26	1	175
1997	99	21	16	7	2	20	0	165
1998	108	40	9	9	1	29	0	196
1999	109	41	11	10	4	34	0	209
2000	130	29	16	10	6	50	0	241
2001	108	35	22	9	6	30	0	210
Gesamtergebnis	899	278	112	77	30	262	2	1660

Der *häufigste Tumortyp* im Zeitraum von 01.01.1992 bis 31.12.2001 war dem *superfiziell spreitenden Melanom (SSM)* zuzuordnen.

Auffällig ist die Zunahme der Melanomerkrankungen von 1992 bis 2001. Im Jahr 2000 erkrankten 130 Patienten an SSM. Auffällig hoch im Vergleich zu den anderen Jahren. Das *noduläre maligne Melanom (NMM)* kam in den Jahren 1998 (mit 40 Patienten) und 1999 (mit 41 Patienten) am häufigsten vor. Das *Lentigo-maligna-Melanom (LMM)* war in dem Jahr 2001 (mit 22 Patienten) auffällig stark vertreten und kam in den Jahren 1997 und 2000 (mit je 16 Patienten) öfter vor. Das *akrolentiginöse Melanom (ALM)* kam im Jahr 1996 (mit 13 Patienten) und das *amelanotische Melanom (AM)* in den Jahren 2000 und 2001 (mit jeweils 6 Patienten) vor. Patienten mit *unbekanntem Primärtumor* mit jeweils 50 Fällen kamen im Jahr 2000 und 2001 öfter vor.

4.2 Prozentualer Anteil und medianes Alter vom malignen Melanom

Tabelle 14 Prozentualer Anteil und medianes Alter von den verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen des malignen Melanoms [1992-2001]

Histologischer Typ	Kürzel Nr.:			Medianes Alter
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)	1	899	54,2%	52 Jahre
Noduläres Melanom (NMM)	2	278	16,7%	57 Jahre
Lentigo maligna Melanom (LMM)	3	112	6,7%	70 Jahre
Akrolentiginöses Melanom (ALM)	4	77	4,6%	62 Jahre
Amelanotisches Melanom (AM)	5	30	1,8%	60,5 Jahre
unbekannter Primärtumor	6	262	15,8%	57 Jahre
Aderhautmelanom	7	2	0,1%	43,5 Jahre
	Gesamt	1660		

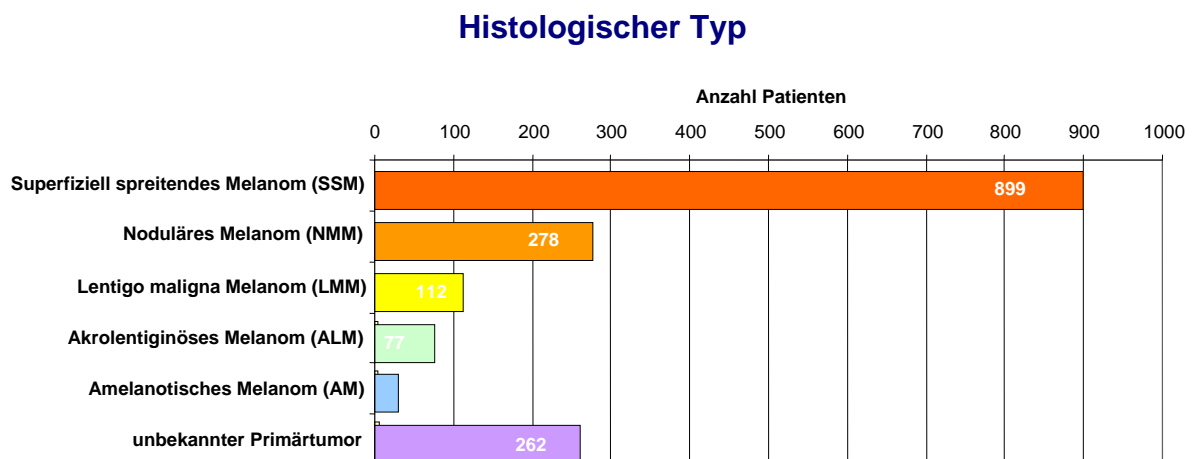


Abbildung 1 Anzahl der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen vom malignen Melanom von insgesamt 1660 Patienten.

Der häufigste Melanomtyp war, von insgesamt 1660 Patienten, dem superfiziell spreitendem malignen Melanom (SSM) mit 899 Fällen (54,2 %) zuzuordnen.

Gefolgt von dem nodulären malignen Melanom (NMM) 278 (16,7 %), von dem Lentigo-maligna-Melanom (LMM) 112 (6,7 %), von dem akrolentiginösen malignen Melanom (ALM) 77 (4,6 %) und von dem amelanotischen Melanom (AM) 30 (1,8 %). Mit unbekanntem Primärtumor waren 262 (15,8 %) Fälle registriert. Das mediane Alter betrug bei (SSM) 52 Jahre, bei (NMM) 57 Jahre, bei (LMM) 70 Jahre, bei (ALM) 62 Jahre, bei (AM) 61,5 Jahre und beim Aderhautmelanom 43,5 Jahre. Bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor betrug das mediane Alter 57 Jahre.

4.3 Die verschiedenen Melanomsubtypen in der 10-Jahres-Übersicht /1992-2001/

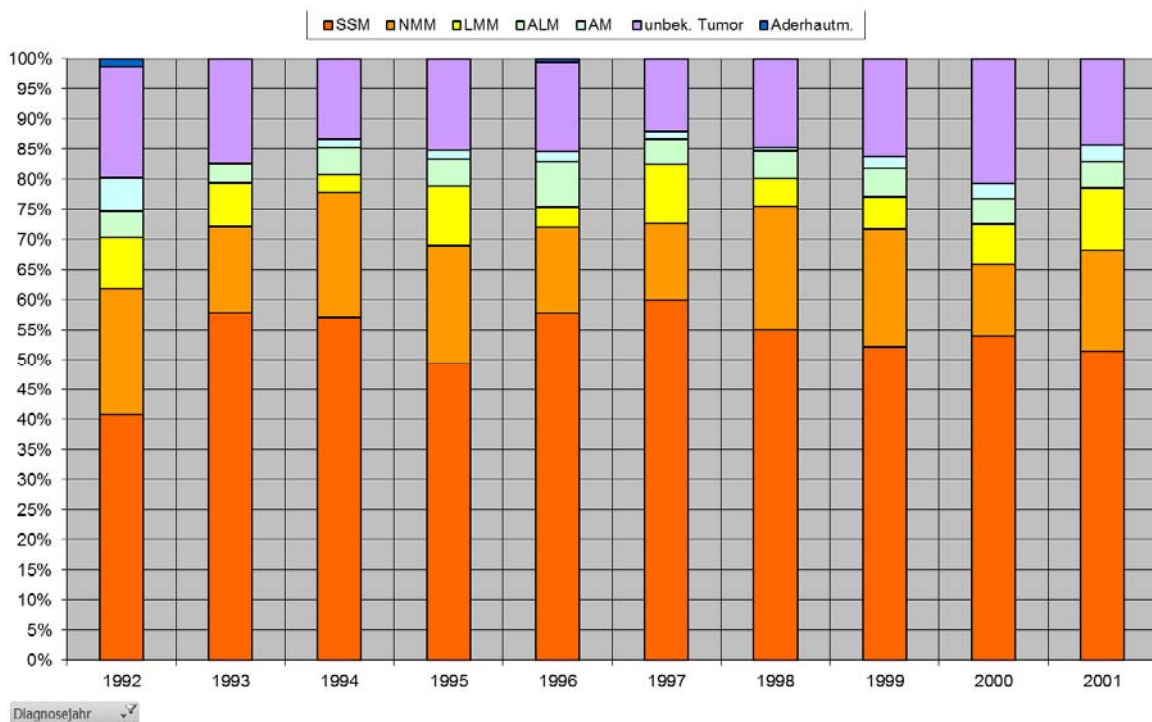


Abbildung 2 Prozentualer Anteil der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen des Melanoms in der 10-Jahres-Übersicht.

In dem Auswertungszeitraum von 1992 – 2001 sind nur 2 Fälle von Aderhautmelanom registriert worden und zwar im Jahr 1992 und 1996. Der Tumor ist bei einer Frau mit 41 Jahren und bei einem Mann mit 46 Jahren diagnostiziert worden.

4.4 Geschlechtsspezifische Daten von 1660 Melanompatienten

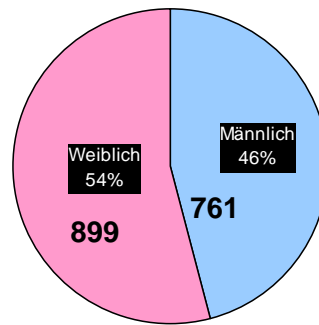


Abbildung 3 Geschlechtsspezifische Verteilung der Fälle von 1660 Melanompatienten.

Von den insgesamt im Zeitraum von Jan. 1992 bis einschließlich Dez. 2001 im Tumorzentrum Regensburg gemeldeten Patienten, waren 761 (46 %) männlich und 899 (54 %) weiblich.

Die Lokalisationen von den Melanomen waren bei beiden Geschlechtern unterschiedlich verteilt.

4.5 Tumorlokalisationen der verschiedenen histologischen Subtypen bei Männern und Frauen getrennt

Melanomlokalisationen bei 1660 Patienten

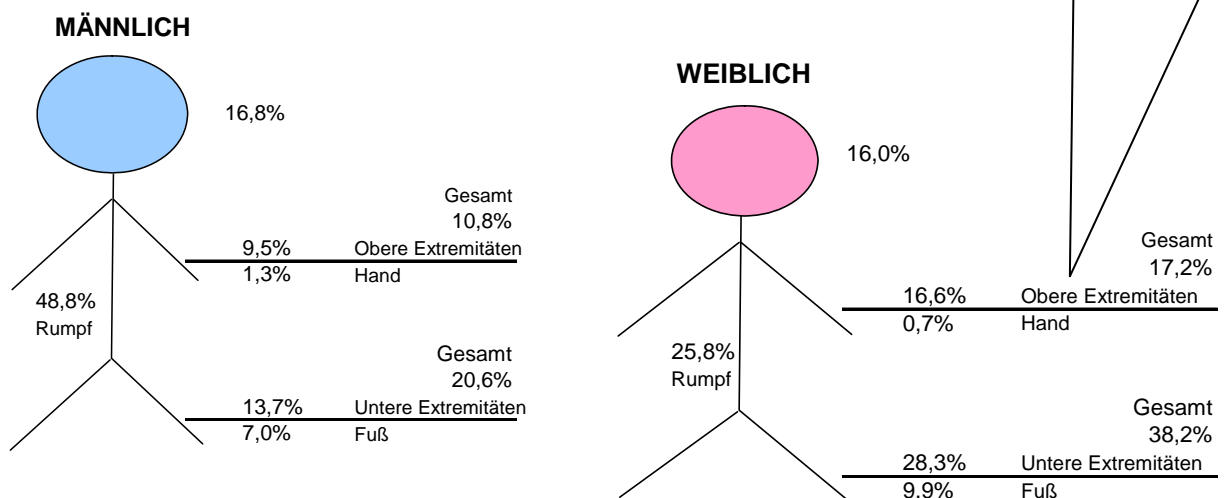


Abbildung 4 Melanomlokalisationen Männer und Frauen

Während bei der Tumorlokalisation im Kopf-Hals Bereich ähnliche Daten vorlagen, unterschieden sich auffällig die Lokalisationen: Rumpf /m. (48,8 %) w.(25,8 %)/, obere Extremität /m. (9,5 %) w. (16,6 %)/ und untere Extremität /m. (13,7 %) w. (28,3 %)/.

Auffällig auch die Unterteilung der oberen- und unteren Extremitäten. Hand überwog bei den Männern (1,3 %) gegenüber den Frauen (0,7 %). Fuß überwog bei den Frauen (9,9 %) gegenüber den Männern (7,0 %).

Bei den Männern überwog die Lokalisation am Rumpf 48,8 %) gegenüber den Frauen (25,8 %).

4.6 Lokalisationen

4.6.1 Lokalisationen der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen [Kopf / Hals] (m+w)

Tabelle 15 Melanomsubtyp und Lokalisation [Kopf / Hals]

Gesamtpatienten			1660	
Patienten mit Melanomlokalisation Kopf / Hals			272	16%
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)			91	33%
Noduläres Melanom (NMM)			42	15%
Lentigo maligna Melanom (LMM)			87	32%
Akrolentiginöses Melanom (ALM)			3	1%
Amelanotisches Melanom (AM)			6	2%
unbekannter Primärtumor			41	15%
keine Angaben			2	1%

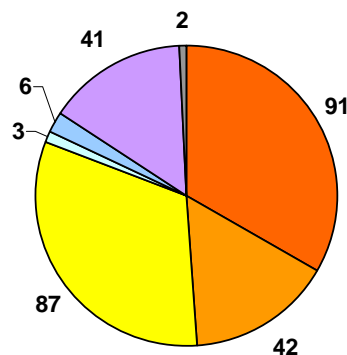


Abbildung 5 Melanomlokalisationen Kopf/Hals (m+w)

Von den 1660 Patienten waren es 272 Patienten, bei denen das maligne Melanom in der *Kopf/Hals Region* diagnostiziert wurde. Von den Melanomarten war das superfiziell spreitende Melanom (SSM) mit 91 Patienten (33 %) in der Mehrzahl vorhanden, gefolgt von dem Lentigo-maligna-Melanom (LMM) von insgesamt 87 Patienten (32 %), dem nodulären malignen Melanom (NMM) mit 42 Patienten (15 %) und dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor mit 41 Patienten (15 %). Das amelanotische Melanom (AM) mit nur 6 (2 %) und das akrolentiginöse Melanom (ALM) mit nur 3 Patienten (1%) waren im Verhältnis zu den anderen Melanomarten wenig vertreten.

4.6.2 Lokalisationen der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen [Rumpf] (m+w)

Tabelle 16 Melanomarten und Lokalisation [Rumpf]

Gesamtpatienten			1660	
Patienten mit Melanomlokalisierung Rumpf			603	36%
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)			383	64%
Noduläres Melanom (NMM)			105	17%
Lentigo maligna Melanom (LMM)			10	2%
Akrolentiginöses Melanom (ALM)			3	0%
Amelanotisches Melanom (AM)			8	1%
unbekannter Primärtumor			94	16%

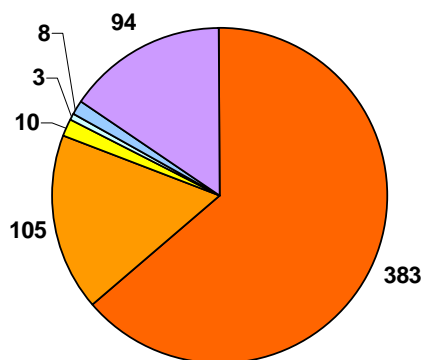


Abbildung 6 Melanomlokalisierungen Rumpf (m+w)

Am Rumpf war von den insgesamt 603 Patienten das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM) mit 383 Fällen (64 %), das noduläre maligne Melanom (NMM) mit 105 Fällen (17 %) und das maligne Melanom mit unbekanntem Primärtumor 94 Fällen (16 %) vorhanden. Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) ist mit 10 (2 %), das amelanotische Melanom (AM) mit 8 (1 %) Fällen und das akrolentiginöse Melanom (ALM) mit 3 (0,3%) Fällen diagnostiziert worden.

4.6.3 Lokalisationen der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen [obere Extremitäten (Arm / Hand)] (m+w)

Tabelle 17 Melanomsubtyp und Lokalisation [obere Extremitäten]

Gesamtpatienten			1660	
Patienten mit Melanomlokalisierung	obere Extremitäten		237	14%
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)			123	52%
Noduläres Melanom (NMM)			50	21%
Lentigo maligna Melanom (LMM)			4	2%
Akrolentiginöses Melanom (ALM)			12	5%
Amelanotisches Melanom (AM)			7	3%
unbekannter Primärtumor			41	17%

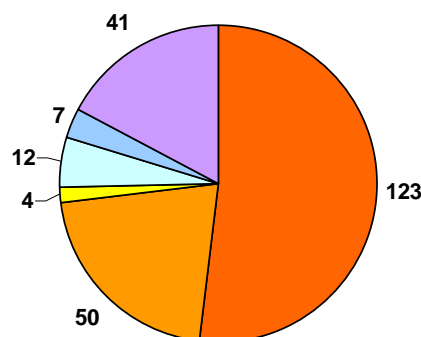


Abbildung 7 Der prozentuale Anteil von Melanomsubtyp nach Vergleich untereinander (obere Extremitäten)

Das *superfiziell spreitende Melanom (SSM)* überwog bei den insgesamt 237 Patienten in der Lokalisation obere Extremitäten mit 123 (52 %) Fällen. Das noduläre maligne Melanom (NMM) war mit 50 (21 %) Fällen, das maligne Melanom mit unbekanntem Primärtumor mit 41 (17 %) und das akrolentiginöse Melanom (ALM) mit 12 (5 %) Fällen überwiegend vorhanden. Das amelanotische Melanom (AM) mit 7 (3 %) und das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) mit 4 (2 %) waren weniger vertreten.

4.6.4 Lokalisationen der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen [untere Extremitäten (Bein/Fuß)] (m+w)

Tabelle 18 Melanomsubtypen und Lokalisation [untere Extremitäten]

Gesamtpatienten				1660	
Patienten mit Melanomlokalisierung	untere Extremitäten			500	30%
	Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)			276	55%
	Noduläres Melanom (NMM)			76	15%
	Lentigo maligna Melanom (LMM)			10	2%
	Akrolentiginöses Melanom (ALM)			59	12%
	Amelanotisches Melanom (AM)			6	1%
	unbekannter Primärtumor			73	15%

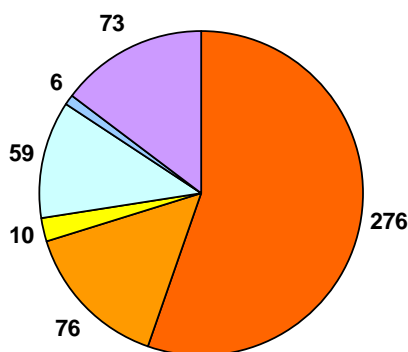


Abbildung 8 Melanomlokalisierungen untere Extremitäten

Von den insgesamt 500 Patienten, bei denen an den unteren Extremitäten das maligne Melanom diagnostiziert wurde, war das superfiziell spreitende Melanom (SSM) mit 276 (55 %) Patienten vertreten. Gefolgt von dem nodulären malignen Melanom (NMM) 76 (15 %), von dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor 73 (15 %) und von dem akrolentiginösen malignen Melanom (ALM) 59 (12 %). Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) wurde in 10 (2 %) und das amelanotische maligne Melanom in 6 (1%) Fällen diagnostiziert.

4.6.5 Lokalisationen der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen [Hand] (m+w)

Tabelle 19 Melanomsubtyp und Lokalisation [Hand]

Gesamtpatienten				1660	
Patienten mit Melanomlokalisierung Hand				16	1%
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)				4	25%
Noduläres Melanom (NMM)				0	0%
Lentigo maligna Melanom (LMM)				0	0%
Akrolentiginöses Melanom (ALM)				10	63%
Amelanotisches Melanom (AM)				1	6%
unbekannter Primärtumor				1	6%

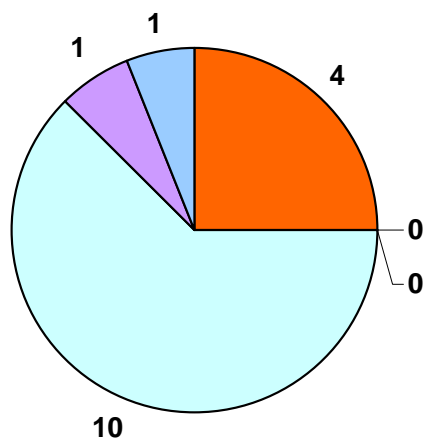


Abbildung 9 Melanomlokalisierungen / Hand

Außer dem *akrolentiginösen malignen Melanom (ALM)* traten an der Hand und am Fuß noch andere Melanomarten auf. An der Hand war das akrolentiginöse Melanom (ALM) von insgesamt 16 Patienten mit 10 Fällen (63 %) überwiegend beteiligt. Gefolgt von dem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) mit 4 Fällen (25 %), von dem amelanotischen malignen Melanom (AM) und von dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor mit je einem Fall (6 %). Das noduläre maligne Melanom (NMM) und das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) kamen an der Hand nicht vor.

4.6.6 Lokalisationen der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen [Fuß] (m+w)

Tabelle 20 Melanomsubtyp und Lokalisation [Fuß]

Gesamtpatienten			1660	
Patienten mit Melanomlokalisierung Fuß			142	9%
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)			39	27%
Noduläres Melanom (NMM)			17	12%
Lentigo maligna Melanom (LMM)			6	4%
Akrolentiginöses Melanom (ALM)			58	41%
Amelanotisches Melanom (AM)			2	1%
unbekannter Primärtumor			20	14%

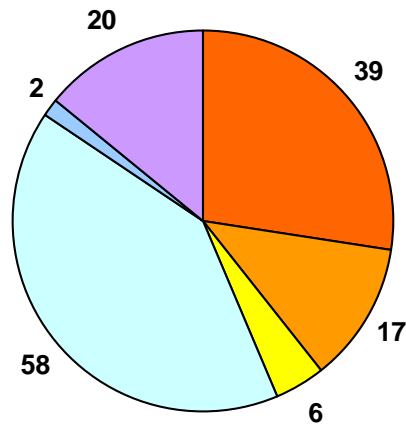


Abbildung 10 Tumorlokalisationen des malignen Melanoms am Fuß

Bei den insgesamt 1660 Patienten wurden 142 Melanomfälle am Fuß diagnostiziert. Das akrolentiginöse Melanom (ALM) überwog mit 58 Fällen (41 %). Gefolgt von dem superfiziell spreitendem Melanom (SSM) mit 39 Fällen (27 %), vom unbekannten Primärtumor mit 20 Fällen (14 %), vom nodulären Melanom (NMM) mit 17 Fällen (12%), vom Lentigo-maligna-Melanom (LMM) mit 5 Fällen (4 %) und von dem amelanotischem Melanom (AM) mit 2 Fällen (1 %).

4.6.7 Melanomlokalisationen [Hand/Fuß] in Zusammenhang mit dem akrolentiginösen malignen Melanom (ALM)

Tabelle 21 Melanomlokalisation Hand und Fuß

Kopf/Hals				272		16,4%		
Rumpf				603		36,3%		
Extremitäten:				738		44,5%		
obere Extremität				237				
davon Hand				16	>>>>>> >>>>>>	davon Typ ALM	10	
						davon männlich	8	
						davon weiblich	2	
untere Extremität				500				
davon Fuß				142	>>>>>> >>>>>>	davon Typ ALM	58	
						davon männlich	21	
						davon weiblich	37	
Sonstige				5				
unbekannte Lokalisation	/ Keine Angaben			42		2,5%		

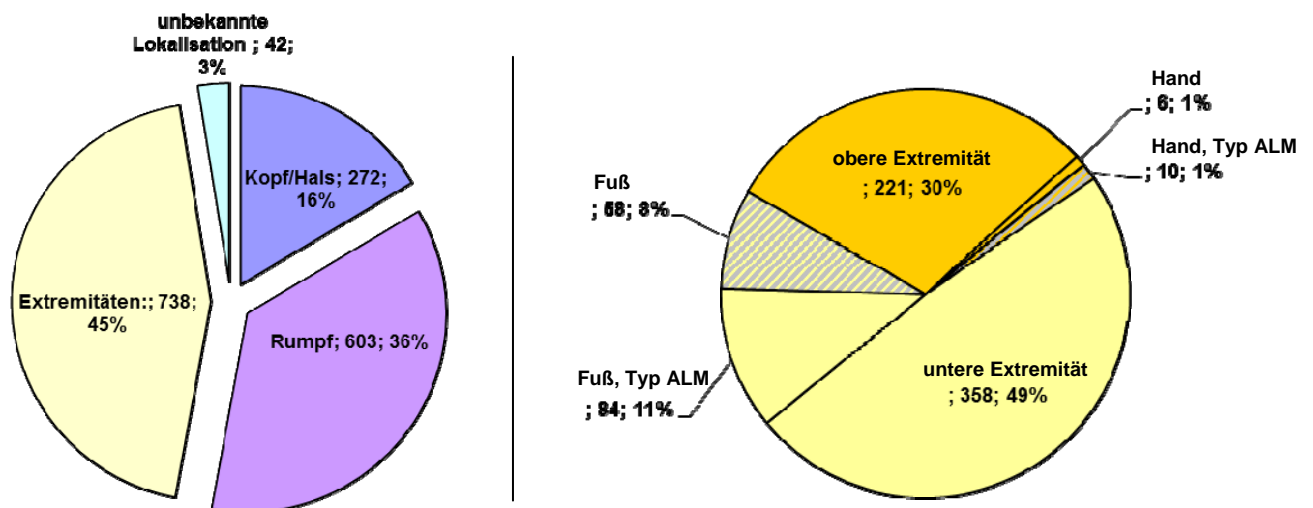


Abbildung 11 Melanomlokalisationen in Zusammenhang mit dem akrolentiginösen malignen Melanom (ALM) von 738 Tumorpatienten.

Bei den Melanomlokalisationen (alle histologischen Subtypen) von 1660 Patienten überwogen die Extremitäten mit insgesamt 738 Patienten (44,5 %), gefolgt vom Rumpf mit 603 (36,3 %) und Kopf/Hals mit 272 (16,4 %) Fällen.

An den Extremitäten aufgeteilt (m + w) waren an der oberen Extremität (Arm/Hand) 237 und an der unteren Extremität (Bein/Fuß) 500 Melanome vorhanden. Die Auswertung der Erkrankungsfälle, weiter aufgeteilt auf die oberen und unteren Extremitäten in Hand und Fuß ergab, dass 16 Fälle an den oberen Extremitäten (Hand) und 142 Fälle an den unteren Extremitäten (Fuß) vorkamen.

Das akrolentiginöse Melanom (ALM) war insgesamt 10 mal (1 %) an der Hand (8 männlich, 2 weiblich) und 58 mal (8 %) am Fuß (37 weiblich, 21 männlich) vorhanden.

4.7 Stadieneinteilungen der 1660 Melanompatienten / 1992-2001/

Die Stadieneinteilungen, die den Primärtumor nach der Tumordicke nach Breslow, den regionären Lyphknotenmetastasen sowie den regionären und Fernmetastasen erfassen, sind in den folgenden Diagrammen festgehalten.

4.7.1 Stadieneinteilungen (TNM – Klassifikation / AJCC 2009 /) bei 1660 Patienten

Tabelle 22 Stadieneinteilungen mit prozentualen Anteilen bei der Erstdiagnose.

I	86	5%
Ia	243	15%
Ib	116	7%
II	27	2%
IIa	110	7%
IIb	35	2%
III	17	1%
IIIa	9	1%
IIIb	38	2%
IV	64	4%
Keine Angabe	915	55%
Gesamt	1660	Patienten

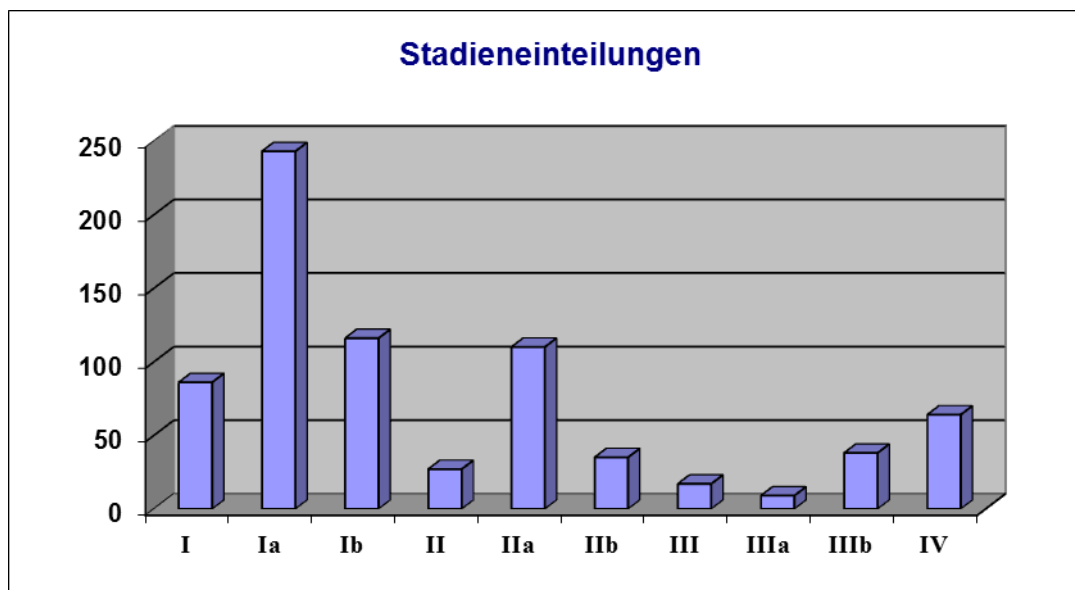


Abbildung 12 Patientenzahl und Stadieneinteilungen von insgesamt 745 Patienten.

Bei den insgesamt 1660 Patienten waren statistisch 745 (45 %) auswertbar. Mit keinen Angaben waren insgesamt 915 (55 %) vorhanden. Es überwog Stadium I a mit 243 (15 %) Patienten, gefolgt von Stadium I b mit 116 (7 %) und Stadium II a mit 110 (7 %) Fällen. Stadium I mit 86 (5 %) und Stadium IV mit 64 (4 %) Patienten waren weniger vertreten. Noch weniger waren die Stadien III b mit 38 (2 %), Stadium II b mit 35 (2 %), Stadium III mit 17 (1 %) und Stadium III a mit 9 (1 %) Fällen vorhanden.

4.7.2 Stadieneinteilung bei Patienten, bei denen Metastasen innerhalb von 6 Monaten aufgetreten sind

Tabelle 23 Stadieneinteilungen bei Metastasierung innerhalb von 6 Monaten

I	1	1%
Ia	2	2%
Ib	4	4%
II	1	1%
IIa	6	6%
IIb	4	4%
III	3	3%
IIIa	0	0%
IIIb	19	19%
IV	26	25%
Keine Angabe	36	35%
Gesamt	102	100%

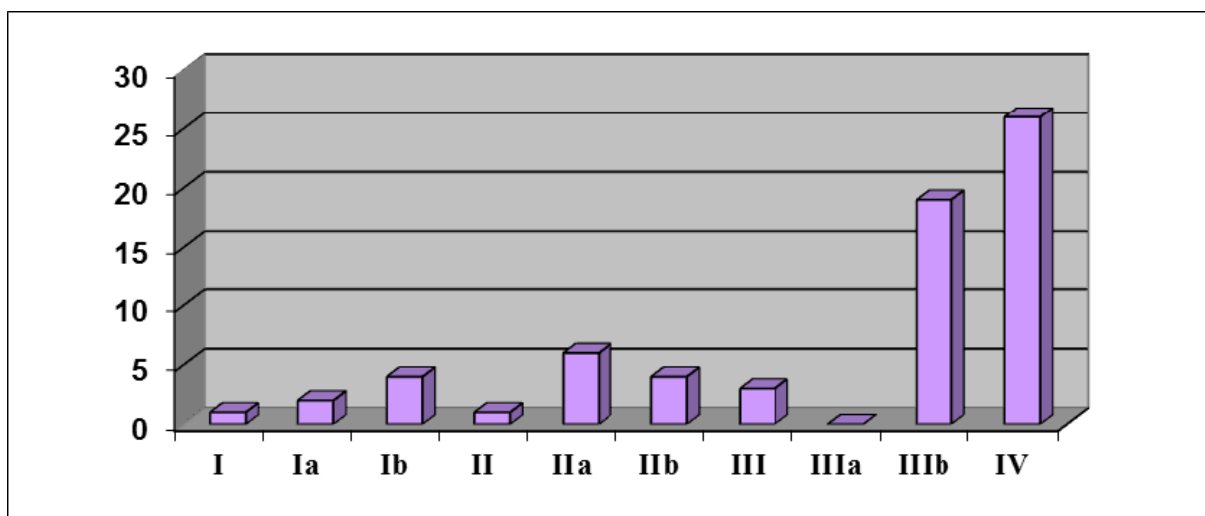


Abbildung 13 Stadieneinteilung und Patientenzahl

Von 102 Patienten, bei denen Metastasen innerhalb von 6 Monaten diagnostiziert wurden, waren 36 (35 %) ohne Angaben. Von den 66 Patienten überwog Stadium IV mit 26 (25 %) und Stadium III b mit 19 (19 %) Patienten. Die Stadien II a mit 6 (6 %) und Stadium I b, II b mit je 4 Fällen (4 %) waren wenig vertreten.

4.8 Tumordicke

4.8.1 Tumordicke und Sicherheitsabstand bei der Exzision

In der nachfolgenden Tabelle sieht man die Zusammenhänge zwischen Tumordicke und Sicherheitsabstand bei der Exzision der Primärtumore. Je größer die Tumordicke gewesen ist, desto größerer Sicherheitsabstand war bei der Primär- OP notwendig.

Tabelle 24 Mediane Tumordicke und Sicherheitsabstand bei der Exzision der Melanome

Mittelwert Tumordicke	Mediane Tumordicke	Sicherheitsabstand
0,59 mm	0,40 mm	bis 0,5 cm
0,96 mm	0,50 mm	bis 1,0 cm
1,81 mm	1,20 mm	bis 2,0 cm
2,17 mm	1,54 mm	bis 3,0 cm
2,82 mm	2,00 mm	über 4,0 cm

4.8.2 Tumordicke nach Breslow

Ein sehr wichtiger Melanomparameter ist die Tumordicke nach Breslow, mit dem sich die Prognose und das Metastasierungsrisiko vorhersagen lassen.

Tabelle 25 Tumordicke nach Breslow

		männlich		weiblich	gestorben (m+w)	% Sterberate
< 0,76 mm	656 Patienten	264	40%	392	19	3%
0,76 - 1,5 mm	380 Patienten	183	48%	197	29	8%
1,51 - 4,0 mm	329 Patienten	167	51%	162	78	24%
> 4,0 mm	105 Patienten	58	55%	47	23	22%
keine Daten / fehlender Eintrag	190 Patienten				50	
Gesamt	1660 Patienten				199	

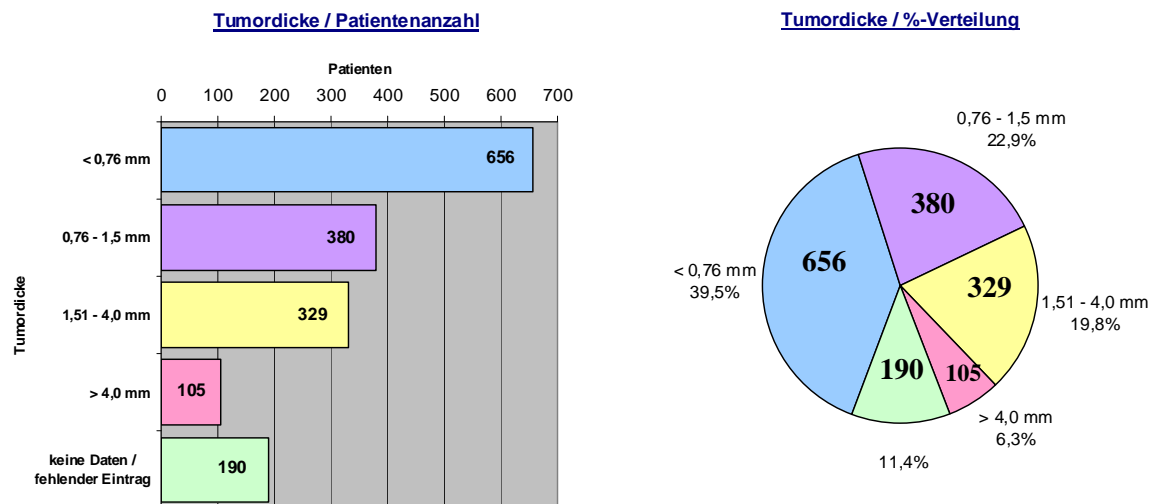


Abbildung 14 Tumordicke nach Breslow von insgesamt 1660 Patienten

Mit einer Tumordicke von < 0,76 mm wurden 656 Patienten registriert, von denen 264 (40 %) männlich und 392 (60 %) weiblich waren. Eine Tumordicke von 0,76 - 1,5 mm wiesen 380 Patienten auf, davon 183 (48 %) männlich und 197 (52 %) weiblich. Tumordicken von 1,4 bis 4,0 mm wurden bei 329 Patienten diagnostiziert, davon 167 (51 %) männlich und 162 (49 %) weiblich. Mit einer Tumordicke > 4 mm wurden 105 Patienten, davon 58 (55 %) männlich und 47 (45 %) weiblich, erfasst.

4.8.3 Mortalitätsrate in Zusammenhang mit der Tumordicke (1992-2001) bei 199 Patienten

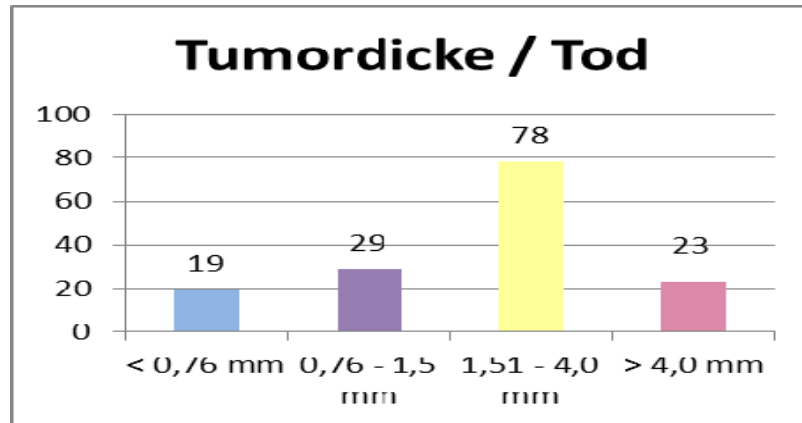


Abbildung 15 Mortalitätsrate in Zusammenhang mit der Tumordicke bei der Erstdiagnose

Bei der Mehrzahl der Patienten, insgesamt 656 (39,5 %), die in dem Zeitraum von 1992-2001 mit einer Tumordicke von < 0,76 mm diagnostiziert wurden, waren 392 männlich und 264 weiblich. Davon starben 19 Patienten (3 %) (m + w).

Eine Tumordicke von 0,76 - 1,5 mm wurde bei 380 (22 %) Patienten festgestellt, von denen 183 (m) und 197 (w) waren. Gestorben sind 29 Patienten (8 %) (m + w).

Eine Tumordicke von 1,51 - 4,0 mm war bei 329 (19,8 %) Patienten vorhanden, von denen 167 (m) und 162 (w) waren. Gestorben sind in dem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren 78 Patienten (24 %) (m + w).

Die größte Tumordicke > 4 mm wurde bei 105 (6,3 %) Patienten diagnostiziert.

Davon waren 58 (m) und 47 (w). Gestorben sind davon 23 Melanompatienten (22 %) (m + w).

4.8.4 10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von den Tumordicken (1992-2001)

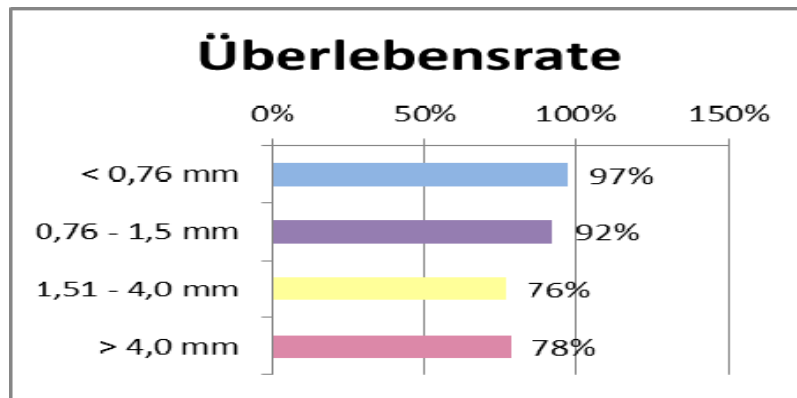


Abbildung 16 10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumordicke bei der Erstdiagnose

In den 10 Jahren haben mit der Tumordicke < 76 mm als Anfangsdiagnose 97 % der Melanompatienten überlebt. Mit der Tumordicke von 0,76-1,5 mm 92 % der Patienten. Die Überlebensrate sank erheblich bei einem Tumordicke über 1,51-4,0 mm und zwar auf 76 %. Ähnlich waren auch die prozentualen Anteile bei der Tumordicke > 4,0 mm, die Überlebensrate betrug in diesem Fall (78 %).

4.9 Tumorstatus nach Erst-OP und Rezidiv-OP

Tabelle 26 Tumorstatus und Progression

ausgewertete Patienten		1660	
Tumorfrei nach	Primär OP	1220	73,5%
Tumorfrei nach	Rezidiv OP	1358	81,8%
Progression		174	10,5%
unbekannter Status / keine Angaben		128	7,7%

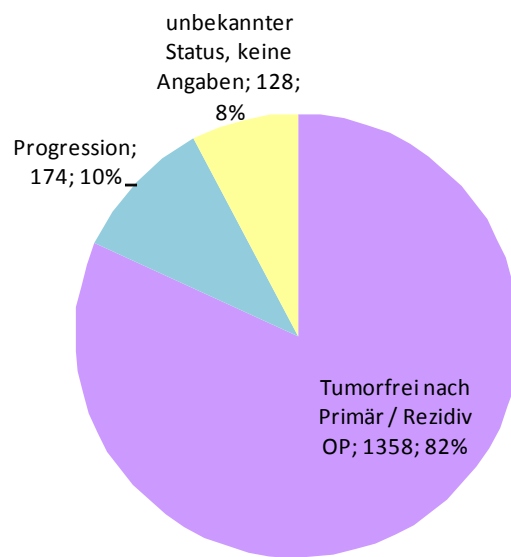


Abbildung 17 Prozentuale Anteile/ Tumorfrei und Progression

Tumorfrei waren von 1660 Patienten im Zeitraum von 1992-2001 nach der ersten OP und nach Rezidiv-OP 1358 (81,8 %) Patienten. 174 (10,5 %) wurden mit fortgeschrittener Progression registriert. Mit unbekanntem Status/ keine Angaben/ waren 128 (7,7 %) Patienten erfasst.

4.10 Krankheitsfreies Intervall nach Primär-OP bis weitere Erkrankungen (Metastasen) aufgetreten sind.

Tabelle 27 Krankheitsfreies Intervall nach primär OP

Zeitraum	Patienten	in % von allen Patienten	in % von 440 erkrankten Pat.	davon Frauen	davon Männer
< 6 Monate	94	5,7%	21,4%	40	54
6-12 Monate	51	3,1%	11,6%	16	35
12-24 Monate	70	4,2%	15,9%	26	44
>24 Monate	96	5,8%	21,8%	41	55
keine Angaben / unbekannter Status	129	7,8%	29,3%	80	49
keine weitere Erkrankung	1220	73,5%	26,5%	692	528
Gesamt:	1660	1660	440		
	Patienten	Patienten	Patienten		

Zwischen Januar 1992 und Dezember 2001 waren insgesamt 440 (26,5 %) Patienten registriert, bei denen Metastasen nach der Primär- OP aufgetreten sind. Von insgesamt 1660 Patienten waren 1220 (73,5 %) nach der Primär- OP tumorfrei.

4.10.1 Auftreten von Metastasen / Zeitintervall

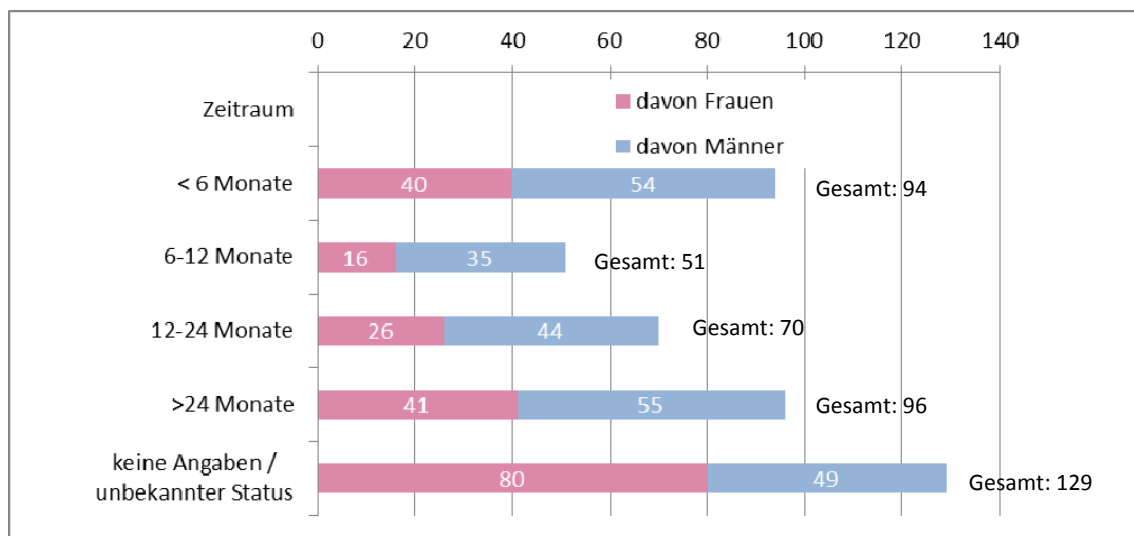


Abbildung 18 Zeitintervall, in dem Metastasen aufgetreten sind; Anzahl der Patienten

Wie oben erwähnt sind in den 10 Jahren (1992-2001) bei 440 Melanompatienten Metastasen aufgetreten. Bei 94 (21,4 %) Patienten traten die Metastasen innerhalb von 6 Monaten nach der Exzision des Primärtumors auf. Davon waren 54 (m) und 40 (w). Zwischen 6-12 Monaten wurden 51 (11,6 %) Patienten, von denen 35 (m) und 16 (w) gewesen sind, registriert. In dem Zeitintervall von 12-24 Monaten waren es 70 (15,9 %) Patienten, bei denen Metastasen diagnostiziert wurden. Davon waren 44 (m) und 26 (w). Nach über 2 Jahren sind bei 96 (21,8 %) Patienten, 55 davon männlich und 41 weiblich, Metastasen aufgetreten.

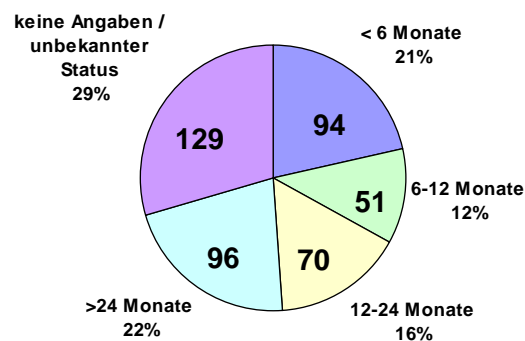


Abbildung 19 Auftreten von Metastasen /Zeitintervall und prozentualer Anteil/

Die überwiegende Zahl der Metastasen bei den Patienten trat in 96 Fällen (22 %) nach einem Intervall von 24 Monaten auf, gefolgt von 94 (21 %) innerhalb von 6 Monaten nach der Primär-OP. Zwischen 6 bis 12 Monaten wurden 51 (12 %) und zwischen 12 bis 24 Monaten 70 (16 %) Patienten registriert, bei denen Metastasen aufgetreten sind.

4.10.2 Auftreten von Metastasen /Lokalisationen innere Organe, Haut, Knochen und Lymphknoten/

Tabelle 28 Auftreten von Metastasen

				Anzahl Patienten:	440
				Patienten	in %
Lokalisation innere Organe		(bei Befall mehrerer =1)		179	40,7%
davon in die:	Lunge			118	26,8%
	Leber			94	21,4%
	Hirn			75	17,0%
	Niere			20	4,5%
Lokalisation Haut				113	25,7%
Lokalisation Knochen				45	10,2%
Lokalisation Lymphknoten		regionäre und ferne		256	58,2%
		regionäre		245	55,7%
		ferne		86	19,5%
Sonstige Lokalisation				96	21,8%
Befall von allen Sektionen bei dem selben Patienten möglich					

Lokalisationen

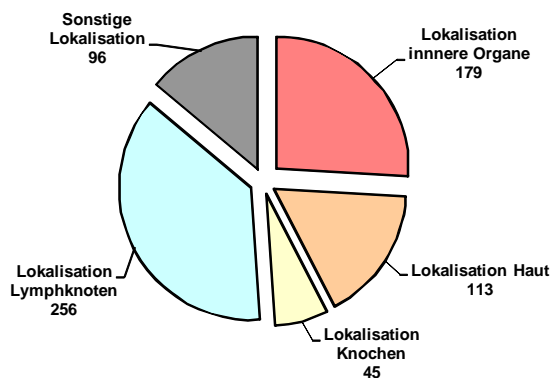


Abbildung 20 Lokalisationen der Metastasen

Am häufigsten traten Metastasen in den Lymphknoten (regionäre und ferne), nämlich bei 256 (58,2 %) und in den inneren Organen bei 179 (40,7 %) Patienten auf. Hautmetastasen wurden bei 113 (25,7%), Knochenmetastasen bei 45 (10,2 %) Patienten registriert.

4.10.3 Weitere Aufteilung der Lokalisationen der Metastasen in die Lymphknoten bei 440 Metastasepatienten

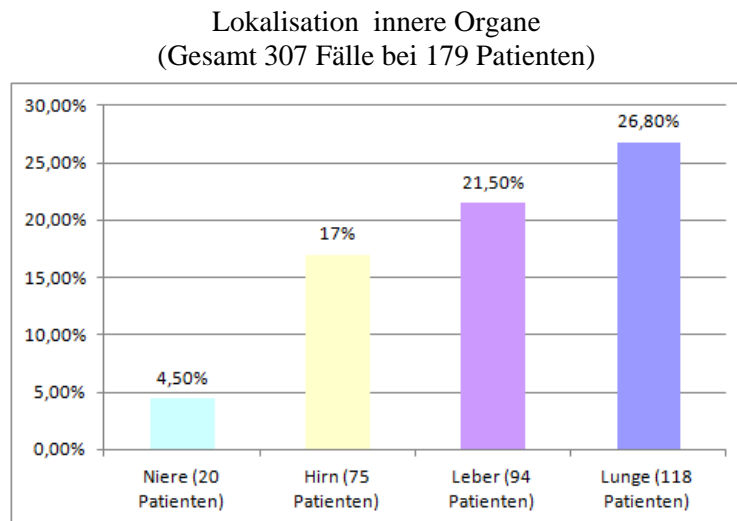


Abbildung 21 Metastasen in den inneren Organen

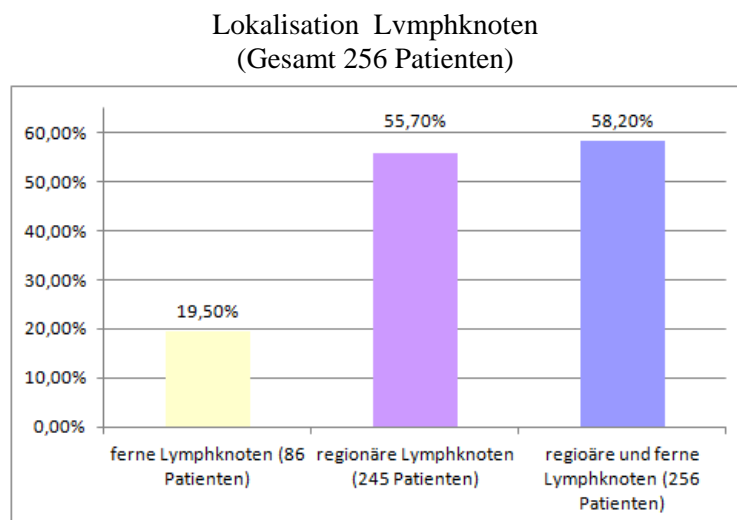


Abbildung 22 Metastasen in den Lymphknoten

Bei einem Auftreten von Metastasen in den inneren Organen bei insgesamt 179 (40,7%) Patienten kommt die überwiegende Anzahl der Metastasen in der Lunge 118 (26,8 %) und der Leber 94 (21,4 %) vor. Gefolgt von Gehirn 75 (17 %) und Niere 20 (4,5 %).

Auffällig ist die überwiegende Lokalisation der Metastasen in den regionären und in den fernen Lymphknoten bei insgesamt 256 (58,2 %) Patienten, sowie nur in die regionäre Lymphknoten bei insgesamt 245 (55,7%) Patienten. Mit Fernlymphknotenmetastasen waren 86 (19,5 %) Patienten dokumentiert.

4.10.4 Metastasierungsverhalten der verschiedenen histologischen Subtypen des malignen Melanoms in die inneren Organe, regionäre und ferne Lymphknoten

Tabelle 29 Melanomsubtypen und Metastasierungsmuster

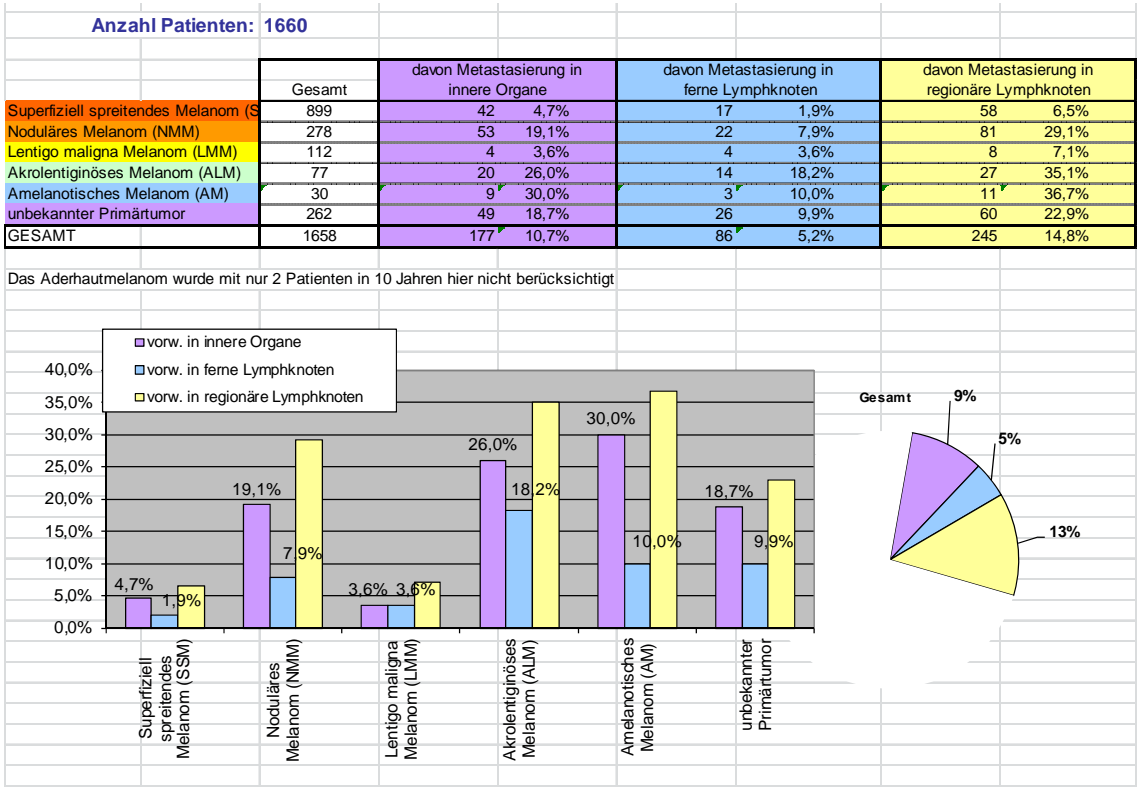


Abbildung 23 Prozentualer Anteil und Metastasierungsmuster für die verschiedenen Melanomtypen

Auffällig ist, dass das *noduläre maligne Melanom (NMM)* mit insgesamt 278 Patienten die zweitaggressivste Melanomart darstellt, da es in 81 Fällen (29,1 %) in die regionären, in 22 (7,9 %) Fällen in die fernen Lymphknoten und in 53 Fällen (19,1 %) in die inneren Organe metastasiert. Das *akrolentiginöse Melanom (ALM)* war die aggressivste Melanomart, da es bei insgesamt nur 77 Patienten in 27 (35,1%) Fällen in die regionären, in 14 Fällen (18,2 %) in die fernen Lymphknoten und bei 20 (26,0 %) Fällen in die inneren Organe metastasierten. Das *superfiziell spreitende Melanom (SSM)* zeigte im Verhältnis zu den andern Tumorarten bei insgesamt 899 Patienten weniger Metastasenbildung als im Vergleich zu den Patientenzahlen der vorherigen beiden Tumorarten. Nämlich in 58 Fällen (6,4 %) in den regionären, in 17 Fällen (1,9 %) in den fernen Lymphknoten und in 42 Fällen (4,7 %) in den inneren Organen.

Nebenstehendes Diagramm zeigt, dass das *Lentigo-maligna-Melanom* (LMM) der Tumorart darstellt, die am wenigsten metastasiert. Bei den insgesamt 112 Patienten metastasierte es in 8 (7,1 %) Fällen in die regionären, in 4 (3,6 %) Fällen in die fernen Lymphknoten und in weiteren 4 (3,6 %) Fällen in die inneren Organe.

4.10.5 Metastasierungsverhalten der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen des malignen Melanoms weiter aufgeteilt in die inneren Organe

Tabelle 30 Organ- und Knochenmetastasen von den verschiedenen Melanomsubtypen

	SSM		NMM		LMM		ALM		AM		unbekannter Primärtumor	Aderhautmelanom	Gesamt
Lunge	23	6,6%	44	12,5%	1	0,3%	11	3,1%	6	1,7%	33	9,4%	118
Leber	22	6,3%	27	7,7%	3	0,9%	13	3,7%	4	1,1%	24	6,8%	94
Hirn	18	5,1%	23	6,6%	2	0,6%	5	1,4%	4	1,1%	22	6,3%	74
Niere	8	2,3%	6	1,7%	0	0,0%	1	0,3%	0	0,0%	5	1,4%	20
Knochen	10	2,8%	11	3,1%	0	0,0%	7	2,0%	1	0,3%	16	4,6%	45
=Patienten	81		111		6		37		15		100	1	351

Welcher Tumortyp metastasiert vorw. in welche Organe?

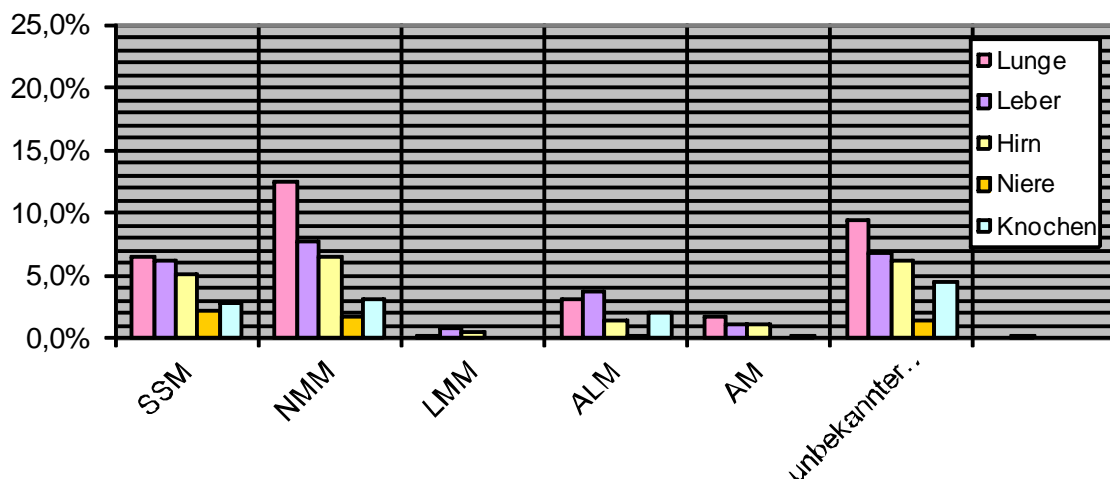


Abbildung 24 Metastasierungsmuster der verschiedenen Melanomsubtypen in die inneren Organe und Knochen von 1660 Patienten

In die **Lunge** metastasierte überwiegend das noduläre maligne Melanom (NMM) in 44 Fällen (12,5 %) bei 111 Metastasenpatienten, gefolgt vom malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor in 33 (9,4 %) Fällen bei 100 ausgewerteten Patienten. Weitere Metastasen kamen beim superfiziell spreitenden malignen Melanom (SSM) in 23 (6,6 %) Fällen bei 81 Patienten vor. Von dem akrolentiginösen Melanom (ALM) mit 11 (3,1 %) Fällen bei 37 Patienten und von dem amelanotischen Melanom (AM) in 6 (1,7%) Fällen bei 15 Patienten, waren weniger Metastasen vorhanden. Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) mit nur einem Fall (0,3 %) von insgesamt 6 Melanompatienten setzte am wenigsten Metastase in die Lunge.

In die **Leber** metastasierte überwiegend das noduläre maligne Melanom (NMM) in 27 (7,7 %) Fällen von 111 Metastasenpatienten, gefolgt von dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor in 24 (6,8 %) Fällen von 100 Patienten. Weitere Metastasen traten von dem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) in 22 (6,3 %) Fällen von 81 Patienten auf. Das akrolentiginöse Melanom (ALM) in 13 (3,7 %) Fällen von 37 Patienten und von dem amelanotischen Melanom (AM) in 4 (1,1 %) Fällen von 15 Patienten waren weniger Metastasen vorhanden. Vom Lentigo-maligna-Melanom (LMM) in 3 (0,9 %) Fällen bei 6 Metastasenpatienten traten am wenigsten Metastasen in der Leber auf.

Ins **Gehirn** metastasierte überwiegend das noduläre maligne Melanom (NMM) in 23 Fällen (6,6 %) von 111 Patienten, gefolgt von dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor in 22 (6,3 %) Fällen bei 100 Patienten und von dem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) in 18 (5,1 %) Fällen von 81 Patienten. Das akrolentiginöse Melanom in 5 (1,4 %) Fällen von 37 Patienten und das amelanotische Melanom (AM) bei 4 (1,1 %) Fällen von 15 Melanompatienten waren weniger vertreten. Beim Lentigo-maligna-Melanom (LMM) in 2 (0,6 %) Fällen von 6 Patienten traten kaum Metastasen im Gehirn auf.

In die **Niere** metastasierte vorwiegend das superfiziell spreitende Melanom (SSM) in 8 (2,3 %) Fällen von 81 Patienten, gefolgt von dem nodulären malignen Melanom (NMM) in 6 (1,7 %) Fällen von 111 Patienten. Das maligne Melanom mit unbekanntem Primärtumor in 5 (1,4 %) Fällen von 100 Patienten und das akrolentiginöse Melanom (ALM) bei einem (0,3 %) Fall von 37 Patienten. Keine Metastasen traten bei dem amelanotischen Melanom (AM) und beim Lentigo-maligna-Melanom (LMM) in der Niere auf.

Im **Knochen** waren von dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor in 16 (4,6 %) Fällen Metastasen bei 100 Patienten, gefolgt von dem nodulären malignen Melanom (NMM) in 11 (3,1 %) Fällen bei 111 Metastasenpatienten und von dem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) in 10 (2,8 %) Fällen bei 81 Tumorpatienten vorhanden. Von dem akrolentiginösen Melanom (ALM) in 7 (2,0 %) Fällen Metastasen bei 37 Patienten und von dem amelanotischen malignen Melanom (AM) mit nur einem Fall (0,3%) von 15 Patienten Metastasen vorhanden. Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) hat keine Knochenmetastase verursacht.

4.10.6 Auftreten von Metastasen in sonstigen Organen

Tabelle 31 Auftreten von Metastasen in sonstigen inneren Organen

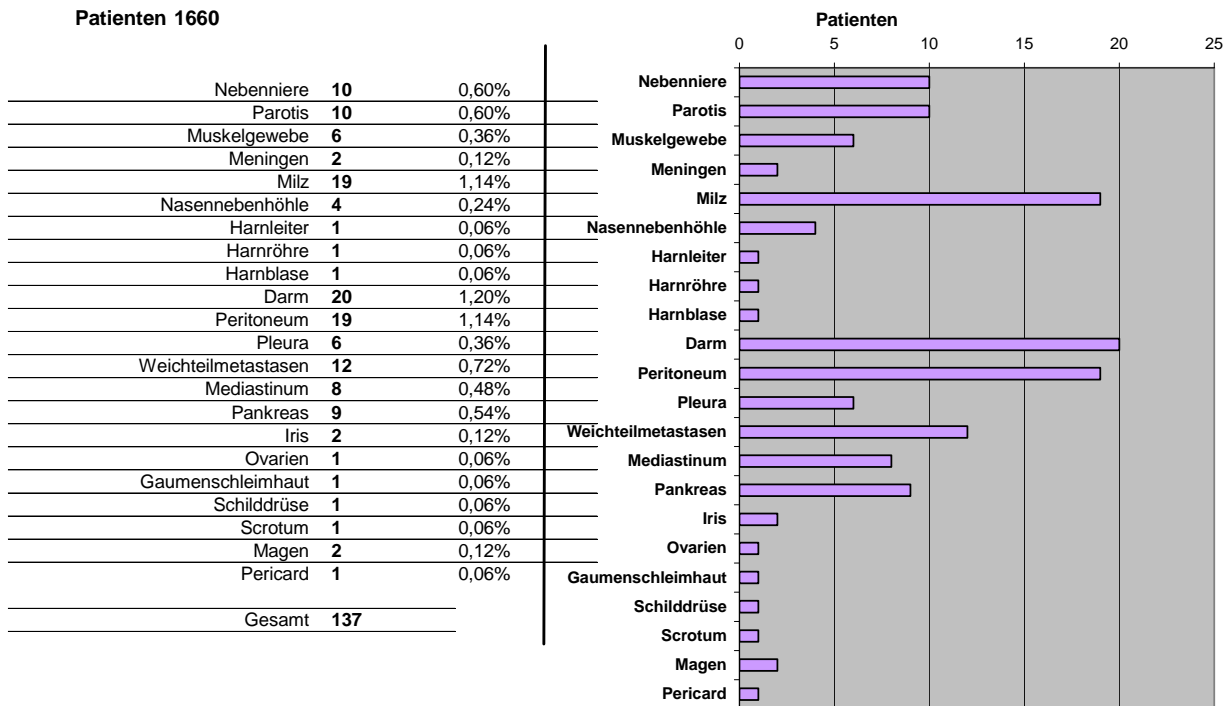


Abbildung 25 Metastasierungen in den sonstigen Organen

Bei insgesamt 137 Patienten waren noch andere Metastasierungsorte vorhanden. Auffällig ist die überwiegende Metastasierung in Darm, Milz und Peritonium.

Eine Metastasierung im Darm wurde bei 20 Fällen, in Milz und Peritoneum bei 19 Fällen registriert. Gefolgt von Weichteilmetastasen in 10 Fällen und Nebenniere und Parotis ebenfalls mit auch jeweils 10 Fällen. Pankreas mit 9 Fällen, Mediastinum mit 8, Pleura und Muskelgewebe mit 6 Fällen. In den Nasennebenhöhlen wurden bei 4 Patienten und bei den Meningen, Magen und Iris jeweils bei 2 Patienten Metastasen diagnostiziert. In Harnleiter, Harnröhre, Harnblase, Ovarien, Gaumenschleimhaut, Schilddrüse, Scrotum und Perikard war jeweils nur eine Metastase aufgetreten.

4.11 Aufteilung der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen verstorbener Patienten (1992-2001)

Tabelle 32 Verstorbene Patienten, nach den verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen aufgeteilt

	Patienten erkrankt	davon gestorben	entspricht
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)	899	59	7%
Noduläres Melanom (NMM)	278	50	18%
Lentigo maligna Melanom (LMM)	112	14	13%
Akrolentiginöses Melanom (ALM)	77	18	23%
Amelanotisches Melanom (AM)	30	6	20%
unbekannter Primärtumor	262	51	19%
Gesamt	1658	198	12%
Das Aderhautmelanom wurde mit nur 2 Patienten in 10 Jahren hier nicht berücksichtigt, deshalb 1658 statt 1660 Patienten			

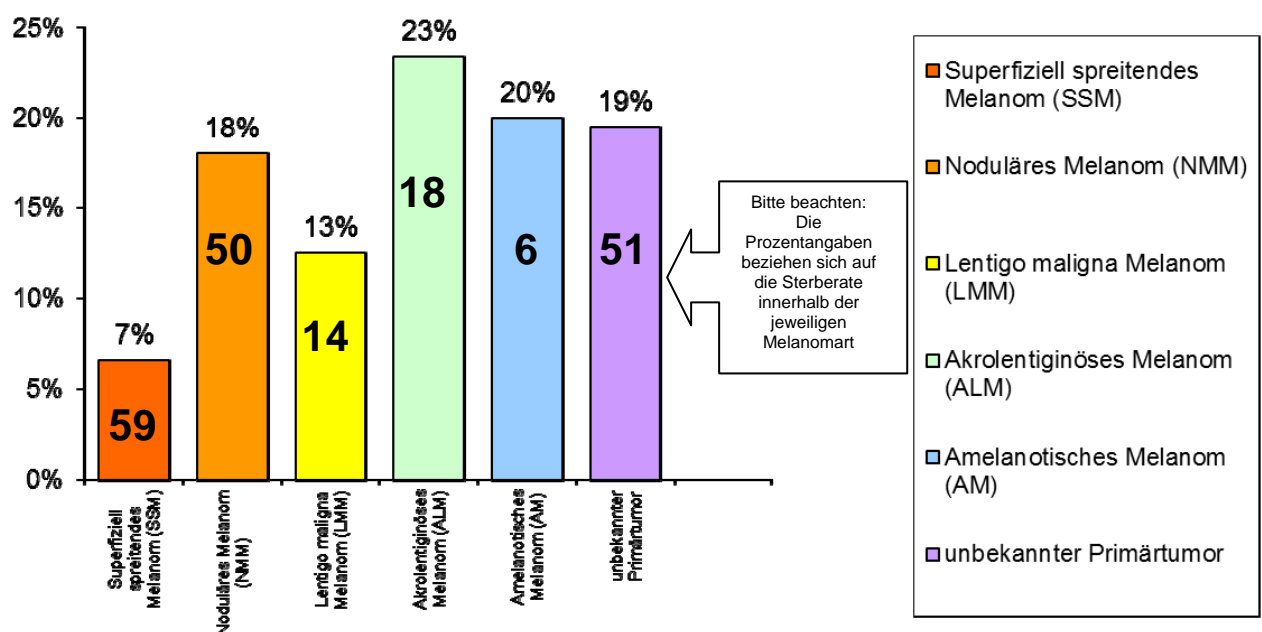


Abbildung 26 Patientenzahlen und prozentuale Anteile der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen verstorbener Patienten

Insgesamt starben 198 Patienten im Zeitraum von 1992 – 2001 (+ 1 Patient mit Aderhautmelanom). Auffällig ist die hohe Mortalität bei dem akrolentiginösen malignen Melanom (ALM) 18 Patienten (23 %) von nur 77 Erkrankungsfällen, gefolgt vom amelanotischen malignen Melanom (AM) 6 Patienten (20 %) von 30 Erkrankungsfällen und dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor mit 51 Patienten (19 %) von 262 Erkrankungsfällen. Weiterhin hoch war die Mortalität beim nodulären malignen Melanom mit 50 (18 %) verstorbenen Patienten in 278 Erkrankungsfällen. Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) mit 14 (13 %) Sterbefällen bei 112 Erkrankungsfällen und das superfiziell spreitende Melanom (SSM) mit 59 (7 %) verstorbenen Patienten waren weniger vertreten. Insgesamt betrug die Mortalität 12 %.

Tabelle 33 Verstorben nach den verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen aufgeteilt (m + w)

Sterberate nach Tumortypen und Geschlecht					
TYP	Gestorben		männlich	weiblich	
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)	59	30%	38	21	
Noduläres Melanom (NMM)	50	25%	28	22	
Lentigo maligna Melanom (LMM)	14	7%	5	9	
Akrolentiginöses Melanom (ALM)	18	9%	10	8	
Amelanotisches Melanom (AM)	6	3%	2	4	
unbekannter Primärtumor	52	26%	29	23	
Gesamt verstorben	199	100%	112	87	
Gesamtpatienten	1660	12%	56%	44%	

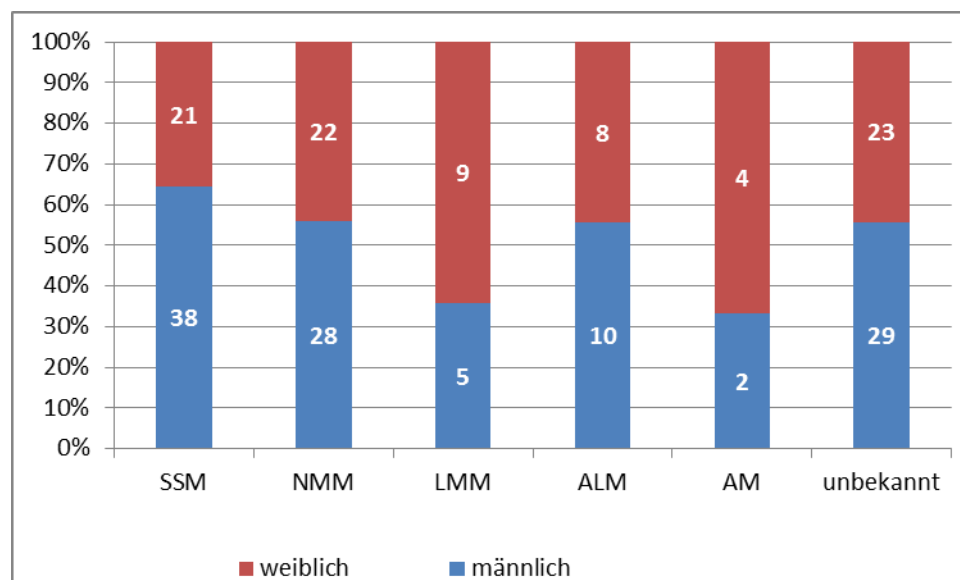


Abbildung 27 Aufteilung der verstorbenen Patienten nach den verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen (m + w) von 199 verstorbenen Patienten.

Von den 199 (12 %) insgesamt verstorbenen Patienten in den 10 Jahren waren 59 (7 %) (38 m; 21 w) dem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) zugeordnet, gefolgt vom malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor 52 (19 %) (29 m; 23 w) Patienten. Das noduläre maligne Melanom (NMM) mit 50 (18 %) (28 m; 22 w), das akrolentiginöse maligne Melanom (ALM) mit 18 (23 %) (10 m; 8 w) und das Lentigo-maligna- Melanom (LMM) mit 14 (13 %) (5 m; 9 w) Patienten waren ebenso vertreten. Das amelanotische Melanom wurde mit 6 (20 %) (2 m; 4 w) Patienten diagnostiziert.

4.12 Andere Todesursachen

Tabelle 34 Andere Todesursachen als durch das maligne Melanom

Gestorben ohne bekannte Ursachen (aber Anfangsdiagnose MM)	54
Gestorben wegen anderer Ursachen (kein MM)	9
kein Todesdatum vorhanden, aber fortgeschrittene Progression	65
Gestorben, als Ursache malignes Melanom (MM)	71
Patienten gestorben gesamt	199

Gesamt 136 mit MM
 =. Sterberate 8,1%

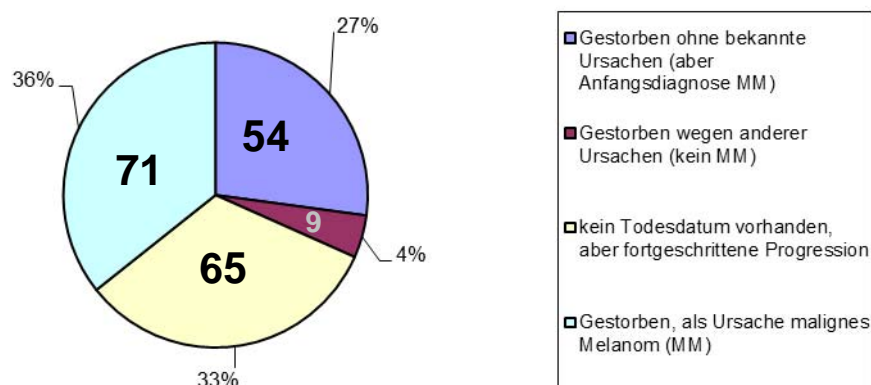


Abbildung 28 Andere Todesursachen / Patientenzahl und prozentualer Anteil /

Von den 199 (12 %) Melanompatienten, die gestorbenen sind, sind 54 (27 %) ohne bekannten Ursachen und 9 (5 %) Patienten wegen anderer Ursachen gestorben. Darunter waren 2 Patienten mit Mamma- Ca, 2 Patienten mit Herzversagen und je 1 Patient mit Magen- Ca, Rectum- Ca, Apoplex, Morbus Hodgkin oder Pneumonie. Bei 65 Melanompatienten war kein Sterbedatum eingetragen, aber Progression im fortgeschrittenen Stadium vorhanden. Somit ist davon auszugehen, dass auch diese Patienten verstorben sind.

4.13 Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Tod der Patienten von 1992-2001 /Überlebenswahrscheinlichkeit/

Tabelle 35 Zeitdifferenz zwischen Erstdiagnose und Tod der Patienten bei denen Metastasen aufgetreten sind

Patienten gestorben: 199 von 1660 = 12%					
		Mittelwert	3 Jahre		
		Minimum	2 Monate		
		Maximum	10 Jahre		
				Sterberate	Überlebens- wahrscheinlichkeit
Gestorben innerhalb von:	1 Jahr	26 Patienten	13,1%		86,9%
	3 Jahre	92 Patienten	46,2%		53,8%
	5 Jahre	43 Patienten	21,6%		78,4%
	10 Jahre	38 Patienten	19,1%		80,9%
		199 Patienten	100,0%		

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 70 Monate. Innerhalb eines Jahres starben 26 (13,1 %) Patienten, nach 3 Jahren waren 92 (46,2 %) Patienten verstorben. Nach 5 Jahren waren 43 (21,6 %) Patienten und nach 10 Jahren 38 (19,1 %) Patienten verstorben. Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug im ersten Jahr 87,4 %, nach drei Jahren 53,8 %, nach 5 Jahren 78,4 % und nach 10 Jahren 80,9 %.

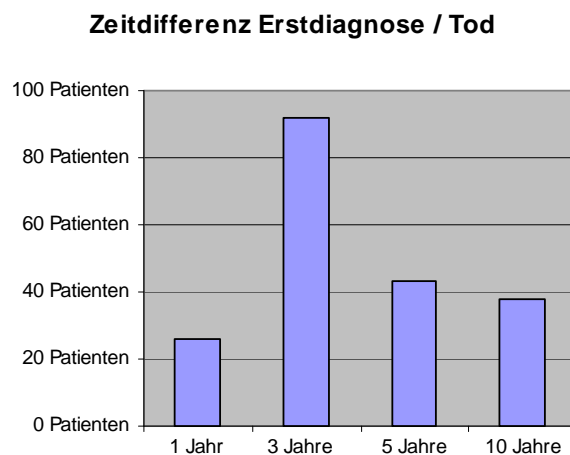


Abbildung 29 Zeitdifferenz zwischen Erstdiagnose und Tod der Patienten durch das maligne Melanom

5. Diskussion

Wegen der ständigen Zunahme der Inzidenz musste dem malignen Melanom in den letzten 40 Jahren eine hohe Aufmerksamkeit geschenkt werden. Durch seine schlechte Prognose, vor allem in einem fortgeschrittenen Stadium, steht auch diese Tumorart im Fokus der Medizin und Forschung (76, 79, 119).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von insgesamt 1660 intensiv betreuten Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie der Universität Regensburg behandelt wurden, vollständig ausgewertet. Die Daten stammen von den Patienten, die über einen 10 jährigen Zeitraum von 01.01.1992 bis 31.12.2001 in Regensburg operiert und nachbetreut wurden.

Von dem 1660 Patienten waren bei uns 761 (46 %) männlich und 899 (54 %) weiblich. Aus dem europäischen Schrifttum war schon bekannt, dass das maligne Melanom bei den Frauen häufiger auftritt als bei den Männer (19, 90). Diese Geschlechtsverteilung stimmt auch mit den Angaben des Zentralregisters Malignes Melanom des Robert-Koch- Institutes 2004 überein (36).

Das mediane Alter zur Zeitpunkt der Diagnosestellung in Regensburg war 54 Jahre. Der älteste Patient war 91 Jahre, der jüngste 12 Jahre alt. Die klinisch-histologischen Subtypen des Melanoms wiesen verschiedene Altersverteilungen auf. Der prozentuale Anteil der Altersverteilungen war bei dem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) 52 Jahre 54,2 %, gefolgt von dem nodulären malignen Melanom (NMM) 57 Jahre 16,7 % und von dem Patienten mit unbekannten Primärtumor 57 Jahre 15,8 %. Der Anteil des Lentigo-maligna-Melanoms (LMM) 70 Jahre war 6,7 %, von dem akrolentiginösen Melanom (ALM) 62 Jahre 4,6 % und von dem amelanotischen Melanom (AM) 61,5 Jahre 1,8 %. Diese Altersverteilung unterscheidet sich nicht wesentlich von den Auswertungen anderer Autoren, die das Durchschnittsalter zwischen 50-60 Jahren angeben (19, 23, 90, 119).

Unsere Auswertungen nach den Melanomsubtypen ergab in dieser Studie, dass der häufigste Tumortyp von insgesamt 1660 auswertbaren Patientendaten das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM) bei 899 (54,2 %) Patienten gewesen ist. Das zweithäufigste war das noduläre maligne Melanom (NMM) mit 278 gefolgt von dem Lentigo-maligna-Melanom mit 112 Patienten. Ähnliche Angaben sind auch in der Literatur zu finden, wo bei allen Melanompatienten als die am häufigsten vorkommende Tumorart das superfiziell spreitende Melanom (SSM) aufgeführt wird (116, 121, 119).

Eine ähnliche Verteilung findet sich auch bei der Analyse von Inzidenzraten in der USA (119).

Bei den Tumorlokalisationen aller histologischen Subtypen von 1660 Patienten (m +w) überwogen in Regensburg für die Extremitäten mit insgesamt 738 (44,5 %) Patienten. Gefolgt vom Rumpf mit 603 (36,3 %) und Kopf/Hals mit 272 (16,4 %) Fällen.

Die Erkrankungsfälle weiter aufgeteilt zusammen an den Extremitäten ergaben bei uns, dass an den oberen Extremitäten (Arm/Hand) 238 und an der unteren Extremitäten (Bein/Fuß) 500 Melanomfälle vorkamen. Weitere Aufteilungen auf die Hand und den Fuß ergaben, dass 16 Fälle an der Hand und 142 Fälle am Fuß vorkamen. Nach Geschlechtern verteilt waren die Tumorlokalisationen bei uns im Kopf-Hals-Bereich bei beiden Geschlechtern ähnlich verteilt, nämlich m. (16,8 %) und w. (16 %).

Andere Studien geben für diese Tumorlokalisation Häufigkeiten von (20 %) bei beiden Geschlechtern an (23, 115). Ähnlich sind auch die Zahlen für die vergangenen 20 Jahre aus dem Tumorzentrum München, wo der Anteil in diesem Gebiet 14,7 % betrug (36, 109, 132). Diese Werte stimmen auch mit unseren Daten überein.

Die Melanomfälle an den anderen Körperbereichen zeigten folgende Verteilungsmuster in Regensburg. Am Rumpf waren es bei den Männern 48,8 %, bei den Frauen 25,8 %. Weitere Unterschiede bestanden auch in der Aufteilung von den oberen Extremitäten (Arm / Hand). Bei den Männern betrug der Anteil des malignen Melanoms 9,5 %, bei den Frauen 16,6 %. An den unteren Extremitäten (Bein/Fuß) betrug der prozentuale Anteil bei den Männern 13,7 % und bei den Frauen 28,3 %. Weitere Unterteilungen in Hand und Fuß ergaben, dass bei den Männern 1,3 % an der Hand und bei den Frauen 0,7 % am Fuß von dieser Tumorart diagnostiziert wurde. Am Fuß waren bei den Frauen 9,9 % und bei den Männern 7,0 % der Erkrankungsfälle vorhanden.

Auch in den Industriestaaten mit weißer Bevölkerung wird dieser Verteilungstyp gleichermaßen beobachtet. Aus Europa, aus Nordamerika und aus Australien wurden auch vergleichbare Verteilungen berichtet (119).

Die Reihenfolge der Häufigkeit der Lokalisationen nach Geschlechtern aufgeteilt war: bei den Frauen: untere Extremität >Rumpf >obere Extremität >Kopf/Hals > Fuß >Hand und bei den Männern: Rumpf >Kopf/Hals >untere Extremität >obere Extremität >Hand >Fuß.

Auch in der Literatur besteht Übereinstimmung darin, dass die meisten Melanome bei den Männern überwiegend am Rumpf und bei den Frauen überwiegend an den Unterschenkeln zu finden sind (20, 44, 119, 51, 52).

Die Häufigkeitsverteilungen von den Melanomsubtypen (m + w) wurden von einigen Autoren in die folgende Reihenfolge angegeben: Fuß > Rumpf > Kopf/Hals > Unterschenkel > obere Extremitäten > Oberschenkel (9, 11, 100, 121).

Bei uns in Regensburg war die Reihenfolge (m + w): Extremitäten (obere/untere) > Rumpf > untere Extremität (Bein/Fuß) > Kopf/Hals > obere Extremität (Arm/Hand) > Fuß > Hand.

Somit ist ersichtlich, dass das maligne Melanom überwiegend an den unteren Extremitäten, am Rumpf und im Kopf/Hals-Bereich vorkommt, das mit unseren Daten auch übereinstimmte und durch andere Autoren auch bestätigt wurden (119,121).

Das häufigste im Kopf-Hals-Bereich (16,4 %) vorkommende Melanomart war bei uns das superfiziell spreitende Melanom (SSM) 33 %, gefolgt von dem Lentigo-maligna-Melanom 32 % und von dem nodulären malignen Melanom 15 %. Ergebnisse anderer Studien zeigen ähnliche Daten, die auch diese Reihenfolge der prozentualen Anteile der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen in diesem Bereich angeben (115, 121).

Am Rumpf (36,3 %) überwog auch das superfiziell spreitende Melanom (SSM) 64 %, gefolgt von dem nodulären malignen Melanom (NMM) mit 17 %.

An den oberen Extremitäten (Arm/Hand) (14,3 %) war in Regensburg ebenso das superfiziell spreitende Melanom mit 52 % überwiegend vorhanden. Das zweithäufigste war das noduläre maligne Melanom mit 21 %.

An den unteren Extremitäten (Bein/Fuß) (30,1 %) waren bei uns auch ähnliche Daten vorhanden. Das superfiziell spreitende Melanom 55 % und das noduläre maligne Melanom 15 % waren auf diesem Gebiet überwiegend vertreten. Auffallend hoch war das Vorkommen des akrolentiginösen Melanoms an den unteren Extremitäten 12 % verglichen mit den oberen Extremitäten 5 %, da es wie schon erwähnt bei den Europäern selten auftritt (12,18, 93).

Dem Tumortyp ALM wurden bei uns insgesamt 10 Fälle an der Hand (8 männlich, 2 weiblich) und 58 Fälle (21 männlich, 37 weiblich) am Fuß zugeordnet.

Wir fanden in dieser Studie, dass das akrolentiginöse Melanom (ALM) am Fuß überwiegend bei den Frauen und an der Hand überwiegend bei den Männern auftritt. Es sind noch kaum Literaturangaben vorhanden, wo die Geschlechtsverteilung mit den Lokalisationen in Zusammenhang mit dem akrolentiginösen malignen Melanom ausgewertet wurde.

Von den 1660 Patienten waren bei den Stadien-Einteilungen 45 % auswertbar. Bei 55 % Patienten waren keine Stadien-Angaben vorhanden. Auffällig war die hohe

Patientenzahl 15 % bei der Erstdiagnose, die schon in den frühen Stadium Ia diagnostiziert wurden. Mit Stadium IV bei der Erstdiagnose waren nur 4 % festgehalten. In der Literatur wird die Häufigkeit des Stadium IV zwischen 1,0 und 10,0 % angegeben (15, 58). Somit stimmen auch unsere Daten auch in diesem Bereich mit den Literaturangaben überein.

Im Wesentlichen hängt die Überlebenszeit der Patienten zu jeder Zeit entscheidend von den Tumordicken ab.

Bei der Mehrzahl von 1660 Patienten, insgesamt 39,5 %, wurde in Regensburg das maligne Melanom im frühen Stadium mit einer Tumordicke von $< 0,76$ mm diagnostiziert. Mit einer Tumordicke $> 4,0$ mm waren 6,3 % registriert. Die größte Tumordicke betrug 20,5 mm.

Zur Untersuchung der Prognose in Abhängigkeit von der Tumordicke bei der Erstdiagnose wurden 1660 Patientendaten in Regensburg ausgewertet.

Unsere Analyse ergab, dass die 10-Jahres-Überlebensrate bei einer Tumordicke von bis zu $< 0,76$ mm 97 %, bei denen mit einer Tumordicke von 0,76-1,5 mm 92 %, bei Tumordicken von 1,5-4,0 mm 76 % und bei einer Tumordicke $> 4,0$ mm 78 % betrug.

Ähnliche Angaben sind in dem Datensatz des Klinikregisters an der Universitätsklinik Tübingen auch zu finden (118). Nur die 10-Jahres-Überlebensrate bei einer Tumordicke $> 4,0$ mm weicht von unseren Daten ab und wird dort mit 55 % angegeben. Unsere Überlebensrate betrug 78 % bei dieser Tumordicke. Vergleicht man die bei uns ermittelten Überlebensraten mit dem Schrifttum, so liegt eine außerordentlich günstige Prognose vor. Dieses Ergebnis ist eventuell auf die verbesserten Aufklärungsmaßnahmen in der Bevölkerung und auf die verbesserten diagnostischen Maßnahmen in den letzten Jahren zurückzuführen.

Die Mortalitätsrate stieg in Regensburg überwiegend im Stadium III und IV mit einer Tumordicke von 1,50- 4,0 mm (24 %) und $> 4,0$ mm (22 %) erheblich höher an als bei den anderen Tumordicken. Der wichtigste Grund für die Stabilisierung der Mortalitätsraten bei nach wie vor steigenden Inzidenzraten dürfte in der besseren Frühdiagnostik von prognostisch günstigeren Tumoren liegen. Auch für die USA und Australien wurde eine Stabilisierung der Mortalitätsraten beschrieben (119).

In unserer Analyse in Regensburg hat sich auch bestätigt, dass die größere Zahl der Melanompatienten schon früh z.B. bei einer Tumordicke von $< 0,76$ mm zum Arzt geht. Von den 1660 Melanompatienten waren es 656, bei denen diese Tumordicke

diagnostiziert wurde. Davon waren 60 % Frauen und 40 % Männer. Diese Daten bestätigen außerdem, dass Frauen eher rechtzeitig zum Arzt gehen als Männer.

In dieser Studie wurde auch bestätigt, dass die Tumordicke eine entscheidende Rolle bei der Erstdiagnose in Zusammenhang mit der Exzision spielte. Je größer die Tumordicke gewesen ist, desto größerer Sicherheitsabstand war bei der Exzision notwendig.

Ein Trend zur Erstdiagnosestellung bei kleineren Tumoren und Tumordicken wurde in mehreren Ländern beschrieben (51).

Auch von weiteren Autoren wird auf die genaue Bestimmung der Tumordicke großen Wert gelegt, da dadurch die Prognose und das Metastasierungsrisiko statistisch vorausgesagt werden kann (10, 11, 31, 59, 93, 99, 119). Die mediane Tumordicke betrug bei uns zwischen 0,4-2,0mm.

Mit zunehmender Tumordicke steigt das Risiko von Satellitenmetastasen in der unmittelbaren Umgebung des Primärtumors. Daraus abzuleiten ist, dass mit einem kleineren Sicherheitsabstand das Risiko für das Auftreten derartiger Satellitenmetastasen zunimmt (55, 119, 123).

Wie von einigen Autoren auch angegeben wurde findet man bei 90 % aller Melanome bei der Erstdiagnose der Erkrankung keine erkennbare Metastasierung. Haben sich Tumorzellen bereits in die umliegenden Lymphknoten ausgebreitet, sinkt die 10-Jahres Überlebensrate auf 15-30 %. Treten Fernmetastasen auf, verschlechtern sich die Überlebensaussichten wesentlich (55). Bei uns in Regensburg sank die 10-Jahres Überlebensrate auf 21 %.

In großen heterogenen Patientenkollektiven liegt die Metastasierungsrate zwischen 30 und 40 % (9, 32, 97, 107, 114).

In unserem Patientenkollektiv lag die Metastasierungsrate von 440 Metastasenpatienten bei 26,5 %, was etwas niedriger als der obige Wert ist. Vielleicht liegt es an den verbesserten Nachsorgemaßnahmen.

Wie auch schon von anderen Autoren angegeben wurde, ist die Ausbreitung des Melanoms an den lymphatisch-venösen Abflusses des Primärtumors gebunden (15).

Ergebnisse frühere Arbeiten zeigen, dass das häufigere Auftreten regionärer Lymphknoten-, in-transit- sowie Satellitenmetastasen für eine bevorzugte Ableitung der Melanomzellen über die Lymphgefäße spricht, wobei sich regionäre Hautmetastasen oft erst nach Manifestation von Lymphknotenmetastasen zeigen (128).

In früheren Studien wurde auch belegt, dass die ungünstigste Prognose bei den Rumpfmelanomen besteht, da bei diesem häufiger regionäre Lymphknotenmetastasen, Fernlymphknotenmetastasen und Organmetastasen auftraten (18).

In unserer Studie sah man auch, dass die Melanome überwiegend in die Lymphknoten metastasierten, nämlich in 58,2 % der Fälle. Davon 55,7 % in die regionäre Lymphknoten und 19,5 % in die fernen Lymphknoten. Diese Angaben decken sich auch mit den Ergebnissen anderer Autoren (115, 121). Weitere Metastasen gab es in den inneren Organen (40,7 %), Haut (25,7 %) und Knochen (10,2 %), was auch die Bösartigkeit dieses Tumors bestätigt.

Bei der Metastasierung in die inneren Organe von insgesamt 179 Patienten kam die überwiegende Anzahl der Metastasen in der Lunge vor 26,8 %. Gefolgt von der Leber 21,6 %, Hirn 17 % und Niere 4,5 %.

Das Metastasierungsverhalten der verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen ergab in dieser Studie, dass das ALM (4,6 %) die aggressivste Tumorart darstellte, da es in 35,1 % in die regionären, in 18,2 % in die fernen Lymphknoten und in 26,0 % in die inneren Organe metastasierte.

Die zweitaggressivste Melanomart war das NMM (16,7 %), was in 29,1 % in die regionäre, in 7,9 % in die ferne Lymphknoten und in 19,1 % in den inneren Organen Metastasen setzte.

Das SSM (54 %) zeigte im Verhältnis zu den anderen Tumorarten weniger Metastasenbildung im Vergleich zu den Patientenzahlen der vorherigen beiden Tumorarten. Es metastasierte in 6,5 % in die regionäre, 1,9 % in die fernen Lymphknoten und in 4,7 % in die inneren Organe.

Ähnliche Angaben sind auch in der Literatur zu finden, wo auch das SSM mit einer Häufigkeit von 50-60 % seltener metastasieren soll als das in ca. 20-30 % der Fälle diagnostizierte noduläre maligne Melanom (NMM) (23, 73).

Weitere Ergebnisse früherer Arbeiten zeigten, dass das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) eine Tumorart darstellt, die am wenigsten metastasiert (119,121). Das LMM (6,7 %) metastasierte bei uns mit 7,1 % in die regionären, mit 3,6 % in die fernen Lymphknoten und mit 3,6 % in die inneren Organe.

Unsere Daten stimmten auch mit den Ergebnissen anderer Studien überein und konnten dieses Metastasierungsverhalten der Lentigo-maligna-Melanome bestätigen.

In dieser Studie in Regensburg wurde festgestellt, dass die verschiedenen Tumortypen des malignen Melanoms ein bestimmtes Metastasierungsmuster in die inneren Organe

aufweisen, was in der Literatur noch wenig erwähnt wurde. Ausgewertet wurden bei uns in Regensburg insgesamt 351 Patienten nach den verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen, bei denen Metastasen in den inneren Organen z.B. Lunge, Leber, Gehirn, Niere und Knochen aufgetreten sind.

In die Lunge metastasierte überwiegend bei uns das noduläre maligne Melanom (NMM) 12,5 % bei 111 Metastasenpatienten, gefolgt von dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor 9,4 % bei 100 ausgewerteten Patienten. Weitere Metastasen kamen von dem superfiziell spreitenden malignen Melanom (SSM) 6,6 % bei 81 Patienten. Von dem akrolentiginösen Melanom (ALM) 3,1 % bei 37 Patienten und von dem amelanotischen Melanom (AM) 1,7 % bei 15 Patienten waren weniger Metastasen vorhanden. Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) 0,3 % von insgesamt 6 Melanompatienten setzte am wenigsten Metastase in die Lunge.

In die Leber metastasierte überwiegend das noduläre maligne Melanom (NMM) 7,7 % von 111 Metastasenpatienten, gefolgt von dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor 6,8 % von 100 Patienten.

Weitere Metastasen traten von dem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) 6,3 % von 81 Patienten auf. Das akrolentiginöse Melanom (ALM) 3,7 % von 37 Patienten und von dem amelanotischen Melanom (AM) 1,1 % von 15 Patienten waren weniger Metastasen vorhanden. Von der Lentigo-maligna-Melanom (LMM) 0,9 % bei 6 Metastasenpatienten traten am wenigsten Metastasen in die Leber auf.

Ins Gehirn metastasierte in unsere Studie überwiegend das noduläre maligne Melanom (NMM) 6,6 % von 111 Patienten, gefolgt vom malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor 6,3 % bei 100 Patienten und von dem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) 5,1 % von 81 Patienten. Das akrolentiginöse Melanom (ALM) 1,4 % von 37 Patienten und das amelanotische Melanom (AM) 1,1 % von 15 Melanompatienten waren weniger vertreten. Beim Lentigo-maligna-Melanom (LMM) 0,6 % von 6 Patienten traten kaum Metastasen im Gehirn auf.

In die Niere metastasierte vorwiegend das superfiziell spreitende Melanom (SSM) 2,3 % von 81 Patienten, gefolgt von dem nodulären malignen Melanom (NMM) 1,7 % von 111 Patienten. Das maligne Melanom mit unbekanntem Primärtumor 1,4 % von 100 Patienten und das akrolentiginöse Melanom (ALM) 0,3 % von 37 Patienten. Keine Metastasen traten bei uns von dem amelanotischen Melanom (AM) und von dem Lentigo-maligna-Melanom (LMM) in der Niere auf.

Im Knochen waren vom malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor 4,6 % bei 100 Patienten, gefolgt von dem nodulären malignen Melanom (NMM) 3,1 % bei 111 Metastasenpatienten und von dem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) 2,8 % bei 81 Tumorpatienten Metastasen vorhanden. Weitere Metastasen traten von dem akrolentiginösen Melanom (ALM) 2,0 % bei 37 Patienten und von dem amelanotischen malignen Melanom (AM) 0,3 % bei 15 Patienten auf.

Das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) hat keine Knochenmetastasen bei uns verursacht.

Weiterhin wurden in dieser Studie noch diejenigen der 1660 Patienten, die mit der Erstdiagnose malignes Melanom als Ursache verstorben sind (insgesamt 199) nach den verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen ausgewertet. Diese Art der Auswertung findet man auch nicht in anderen Literaturangaben. Der Vorteil ist, dass man damit die Morbidität der verschiedenen Melanomsbtypen bestimmen und noch zusätzlich bestätigen kann. Die aggressivste Tumorart stellte das akrolentiginöse Melanom (ALM) bei 23 % verstorbenen Patienten dar. Gefolgt von dem amelanotischen Melanom (AM) mit 20 % und vom malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor 19 %. Weitere Todesfälle waren von dem nodulären malignen Melanom (NMM) 18 % und von dem Lentigo-maligna-Melanom (LMM) 13 % als Ursache vorhanden. Die wenigsten Todesfälle waren dem superfiziell spreitenden malignen Melanom (SSM) 7 % zuzuordnen.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug in Regensburg 70 (6 Jahre) Monate. Insgesamt betrug die krankheitsbedingte Mortalität 12 %, was annähernd mit anderen Patientenkollektiven übereinstimmte (105). Der Mittelwert lag hier bei 38 Monate nach der Erstdiagnose. Die Mehrzahl der Patienten insgesamt 92 (46 %) ist spätestens nach 3 Jahren nach der Erstdiagnose verstorben. Im 10. Jahr sind 38 Patienten (19,1 %) gestorben.

In dem gesamten Beobachtungszeitraum vom 01.01.1992 bis zum 31.12.2001 ergab sich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 78,4 %. Dieser Wert entspricht den Angabe der Fachliteratur, wo die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit ca. 75 % angegeben wird (55, 129).

Auffällige prozentuale Ähnlichkeit bestand bei uns bei der 5-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit 78,4 % und der 10-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit mit 80,9 %. Anhand von Analysen des Patientengutes der Universitätshautklinik Regensburg lässt sich für Patienten, die innerhalb einer 4-Wochen-Grenze radikal nachoperiert wurden,

eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisen, was sich auch mit den Literaturangaben deckt (129).

Diese Studie zeigte auch, dass die Tumordicke entscheidend ist für das Gesamtüberleben. Die vollständige operative Entfernung des Tumors mit entsprechendem Sicherheitsabstand und mit histologischer Schnittrandkontrolle ist nach wie vor die Therapie der Wahl, wie von anderen Autoren auch bestätigt wurde (71). Die durch dieses Therapiekonzept erreichte Minderung des Metastasenrisiko sollte in jeder Tumornachsorge des malignen Melanoms berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

In einer Zeitraum von 10 Jahren (01.01.1992-31.12.2001) wurden 1779 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie der Universität Regensburg mit einem malignen Melanom stationär und ambulant intensiv betreut und in die Tumornachsorge eingeschlossen.

Nach einem Überblick über die Einteilung, Häufigkeit, Ätiologie und Klinik der in der Literatur beschriebenen Arbeiten über das maligne Melanom beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit dem Problem der Art und Häufigkeit des malignen Melanoms in Abhängigkeit von den verschiedenen dispositionellen und kausalen Faktoren an Hand der statistische Auswertung der Erkrankungsfälle. Von den insgesamt 1779 intensiv betreuten Patienten waren 1660 vollständig auswertbar. Nach Geschlechtern verteilt waren im Zeitraum von Jan. 1992 bis einschließlich Dez. 2001 im Tumorzentrum Regensburg gemeldeten Patienten 761 (46 %) männlich und 899 (54 %) weiblich.

Das mediane Alter war in Regensburg zur Zeitpunkt der Diagnosestellung 54 Jahre.

Den größten Anteil machte bei uns das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM) von den insgesamt 1660 Patienten, das zweithäufigste das noduläre maligne Melanom (NMM), gefolgt von dem Lentigo-maligne-Melanom (LMM) und dem akrolentiginösen Melanom (ALM). Diese Angaben stimmen auch mit denen anderer Autoren überein.

Die Tumorlokalisationen alle klinisch-histologischen Subtypen (m/w) waren überwiegend an den Extremitäten zu finden. Weitere Lokalisationen waren am Rumpf und an den Kopf-Hals-Bereich in größerer Zahl. Die Erkrankungsfälle weiter aufgeteilt auf die obere (Arm/Hand) und auf die untere Extremitäten (Bein/Fuß) ergaben bei uns, dass an den unteren Extremitäten etwa zweimal so viele Melanome vorkamen als an den oberen. Weitere Aufteilungen der Lokalisationen an die Hand und Fuß ergaben, dass am Fuß 8-mal mehr Melanome zu finden waren als an die Hand. Bei der Geschlechteraufteilung war bemerkenswert, dass an den unteren (Bein/Fuß) und oberen (Arm/Hand) Extremitäten zweimal häufiger Melanome bei den Frauen zu finden waren als bei den Männern. Weitere Analysen ergaben bei uns, dass bei den Männern mehr Melanome an der Hand und bei den Frauen mehr Melanome am Fuß zu finden waren. Am Rumpf waren mehr Melanome bei den Männern vorhanden, etwa doppelt so viel, wie bei den Frauen. Bei den Männern überwogen die Lokalisationen am Rumpf, bei den Frauen an den unteren Extremitäten.

Die Lokalisationen der verschiedenen klinisch- histologischen Subtypen ergaben bei uns in Regensburg, dass im Kopf- Hals- Bereich in erster Linie das superfiziell spreitende Melanom (SSM) zu finden war. Andere Studien haben das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) an erster Stelle angegeben (115). An zweiter Stelle stand bei uns das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) an der dritten Stelle das noduläre maligne Melanom (NMM). Am Rumpf war ebenso an erster Stelle das superfiziell spreitende maligne Melanom (SSM), gefolgt von dem nodulären malignen Melanom (NMM). Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) war am Rumpf dreimal häufiger vorhanden als das noduläre maligne Melanom (NMM).

Weiter ist auffällig, dass das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) überwiegend im Kopf/Hals- Bereich (8-mal häufiger als am Rumpf) auftritt. Das noduläre maligne Melanom (NMM) kommt hauptsächlich am Rumpf (2-mal häufiger als im Kopf/Hals-Bereich) vor. Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) ist zwar am Kopf/Hals und Rumpf statistisch an erster Stelle, aber am Rumpf tritt es 4-mal häufiger als im Kopf/Hals-Bereich auf.

An der dritten Stelle vorkommendes akrolentiginöses malignes Melanom (ALM) an den Extremitäten war auffällig, dass es bei uns in Regensburg zweimal häufiger an den unteren Extremitäten auftrat als an den oberen. Anders verhielt es sich bei der weiteren Aufteilung der Lokalisationen der Melanome an der Hand und Fuß, wobei an der ersten Stelle das ALM und an der zweiten das SSM befand. Am Fuß war das ALM etwa sechsmal häufiger als an der Hand vorhanden.

Auf die Geschlechter aufgeteilt war bei uns das ALM bei den Männern überwiegend am Fuß zu finden. Es gibt noch kaum Literaturangaben, bei dem das ALM nach Geschlechtern ausgewertet worden wäre. Das NMM und das LMM kamen in dieser Studie in Regensburg an der Hand nicht vor. Bei der Erstdiagnose wurde bei der Mehrzahl der Patienten in Regensburg Stadium I a (15 %) diagnostiziert. Mit Stadium IV wurden nur 4 % der Patienten diagnostiziert. Es wurde auch in dieser Auswertung in Regensburg bestätigt, dass die Tumordicke eine entscheidende Rolle bei der Erstdiagnose spielt. Je größer der Tumordicke gewesen ist, desto größerer Sicherheitsabstand war bei der Exzision notwendig. Mit größerer Tumordicke stieg auch die Metastasierungsrisiko und die Mortalitätsrate.

Die 10 Jahres Überlebensrate betrug in einem früherem Stadium (Tumordicke <0,76mm) 97 % und sank in dieser Studie ab einer Tumordicke zwischen 1,5-4.0 mm auf 76 %.

Die Mortalitätsrate stieg auch bei unserer Analyse ab einer Tumordicke von < 0,76 mm (3 %) bei der Erstdiagnose rapide an. Von einer Tumordicke von 1,51-4,0 mm stieg es auf (24 %) und von einer Tumordicke > 4,0 mm auf (22 %).

Bei 440 Patienten traten in Regensburg Metastasen auf, die überwiegend in den Lymphknoten insgesamt bei 256 Fällen gefunden wurden.

Bei 245 Patienten waren Metastasen bei uns in den regionären Lymphknoten vorhanden. Hautmetastasen wurden bei 113 und Knochenmetastasen bei 45 Patienten registriert.

Weitere Metastasen gab es auch in den inneren Organen in dieser Studie bei 179 Melanompatienten, die überwiegend in die Lunge, Leber, Hirn und Niere vorkamen.

Erstmalig wurde in Regensburg in dieser Studie festgestellt, dass die verschiedenen Melanomsubtypen ein bestimmtes Metastasierungsmuster in die inneren Organe aufweisen, was in der Literatur noch nicht erwähnt wurde.

Die Reihenfolge der prozentualen Anteile war in dieser Studie in Regensburg wie folgt.

An der ersten Stelle waren Metastasen von dem NMM 12,5 % in der Lunge vorhanden. Weitere Metastasen gab es auch von diesem Subtyp in der Leber 7,7 % gefolgt von Hirn, Knochen und Niere.

An der 2. Stelle waren Metastasen von dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor vorhanden, das in erster Linie in der Lunge 9,4 % und Leber 6,8 % Metastasen setzte. Weitere Metastasen waren auch im Gehirn, Knochen und in der Niere vorhanden.

An der 3. Stelle war das SSM, das in erster Linie ebenso in die Lunge 6,6 % und Leber 6,3 %, gefolgt von Gehirn, Knochen und Niere metastasierte.

An der 4. Stelle waren Metastasen vom ALM vorhanden, die überwiegend in die Leber 3,7 % und in die Lunge 3,1 % vorkamen. Weitere Metastasen gab es auch im Knochen, Gehirn und in geringem Anteil auch in der Niere.

An der 5. Stelle war das amelanotische Melanom, der überwiegend in die Lunge 1,7 %, gefolgt mit gleichem prozentualem Anteil von 1,1 % in der Leber und Gehirn. Im Knochen waren kaum und in der Niere keine Metastasen vorhanden.

An der 6. Stelle kam das LMM, das am wenigsten metastasierte. Metastasen gaben in erster Linie in der Leber 0,9 % und im Gehirn 0,6 %, gefolgt von der Lunge 0,3 %. Es gaben keine Metastasen des LMM in der Niere und im Knochen.

Auf die verschiedenen Organen bezogen waren bei uns überwiegend in der Lunge Metastasen vorhanden. Ausgewertet auf die verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen ergab, dass das NMM fast zweimal häufiger in der Lunge vorkam als in der Leber. Weitere Metastasen gab es von dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor, von dem SSM und von dem ALM. Das amelanotische Melanom und das LMM metastasiert weniger in dieses Organ.

Überwiegend in der Leber kamen auch vom NMM Metastasen vor. Der zweithäufigste histologische Subtyp war das maligne Melanom mit unbekanntem Primärtumor, gefolgt von dem SSM und von dem ALM. Das amelanotische Melanom und das LMM metastasiert ebenso weniger in dieses Organ.

Die Reihenfolgen des Befalls waren im Gehirn ähnlich wie in der Leber. Hier war auch überwiegend das NMM, gefolgt von dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor, von dem SSM und von dem ALM. Das amelanotische Melanom und das LMM setzten auch kaum Metastasen in das Gehirn in dieser Studie.

In der Niere war eine andere prozentuale Verteilung als oben vorhanden. In die Niere metastasierten bei uns überwiegend das SSM und das NMM. Gefolgt von dem malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor und von dem ALM. Es waren keine Metastasen von dem amelanotischen Melanom und von dem LMM in der Niere vorhanden.

In die Knochen metastasierte bei uns vorwiegend das maligne Melanom mit unbekanntem Primärtumor, gefolgt von dem NMM und von dem SSM. Weitere Metastasen gaben auch von dem ALM und in geringem Teil von dem amelanotischen Melanom. Das LMM setzte keine Metastasen in die Knochen.

Zusammenfassend waren die Ergebnisse, dass das NMM den aggressivsten Melanomsubtyp darstellt, weil es nach einer Metastasierung in die regionäre und ferne Lymphknoten überwiegend in die inneren Organe und überwiegend in die Lunge metastasiert. In die Lunge metastasiert es zweimal häufiger als das SSM und viermal häufiger als das ALM.

Das akrolentiginöse Melanom (ALM) ist der zweitaggressivste Tumorart, weil es wie oben nach einer Metastasierung in den regionäre und ferne Lymphknoten überwiegend in den inneren Organen und überwiegend in der Leber metastasiert.

Wie schon erwähnt metastasierte bei uns überwiegend das NMM in die Lunge, Leber und Gehirn. In der Niere waren dagegen überwiegend von dem SSM und im Knochen vom malignen Melanom mit unbekanntem Primärtumor Metastasen vorhanden.

Vom LMM waren in Regensburg am wenigsten Metastasen in den inneren Organen vorhanden. In einem geringen Anteil metastasierte das LMM in dieser Studie in Leber, Lunge und Gehirn.

Weiterhin wurden in dieser Studie die prozentualen Anteile der verschiedenen Melanomsotypen verstorbener Patienten ausgewertet, die in erster Linie für deren Tod verantwortlich gewesen waren. Diese Art der Auswertung findet man auch nicht in der Literatur.

In der Mehrzahl der an malignem Melanom verstorbenen Patienten, insgesamt 199, war das ALM 23 % als Ursache diagnostiziert worden. Gefolgt von dem amelanotischen Melanom 20 %, von dem malignen Melanom mit unbekannter Primärtumor 19 % und von dem NMM 18 %. Das LMM war in 13 % der Fälle und zum Schluss der SSM mit nur in 7% als Ursache für den Tod der Patienten verantwortlich. Von den 199 verstorbenen Patienten waren 122 männlich und 87 weiblich. Die Sterberate betrug bei uns im Durchschnitt 12 %.

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in Regensburg 78,4%, die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 80,9 %. Dieses Ergebnis lässt auf eine verbesserte Nachsorge bei dem malignen Melanom schließen.

7. Stellungnahme

Bedenkt man die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten des Melanoms im metastasierten Stadium der Erkrankung, so bleibt die Früherkennung das wichtigste Werkzeug zur Verringerung der Mortalität. Die wichtigste Aufgabe der Melanomnachsorge ist die Feststellung der Tumorfreiheit und die Früherkennung einer Tumorprogression.

Das Beachten des Metastasierungsverhaltens bei den verschiedenen histologischen Subtypen auch in die inneren Organe könnte zukünftig im Hinblick auf die zu erwartende Lokalisation der Metastasen die Prognoseabschätzung und die zu erwartende Entwicklung im Verlauf der Erkrankung bei einem Patienten erleichtern. In den Nachuntersuchungen bei den verschiedenen histologischen Subtypen könnte man gezielter nach den Metastasen in den inneren Organen suchen.

Nicht zuletzt stehen heute auch bessere Möglichkeiten der Chemo- und Immuntherapie bzw. Vaccination als adjuvante Therapie zur Verfügung, bei denen, obwohl noch im Stadium der klinischen Erprobung, hoffnungsvolle Ansätze publiziert wurden (119).

8. Literaturverzeichnis

1. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004;294: 2771-6.
2. Ahmann DL, Creagan ET, Hahn RG, Edmonson JH, Bisel HF, Schaid DJ: Complete responses and long-term survivals after systemic chemotherapy for patients with advanced malignant melanoma. *Cancer* (1988) 63: 224-227.
3. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg) (2000): Krebs in Deutschland-Häufigkeiten und Trends. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken.
4. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M./ Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol*. 1998; 134:1563-1570.
5. Autier P. Cutaneous malignant melanoma: facts about sunbeds and sunscreen. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2005;5:821-33.
6. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Houghton AJ, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Ross MI, Sober A, Soong SJ, Thompson JA, Thompson JF, Gershenwald JE, McMasters KM. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer*. 2000;88:1484-1491.
7. Balch, C.M., Soong, S.J., Shaw, H.M., Milton, G.W. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In: Balch, C.M., Houghton, A.N., Milton, G.W., Sober, A.J., Soong, S.J. (eds). *Cutaneous melanoma: clinical management and treatment results worldwide*. JB Lippincott, Philadelphia, (1992) pp.165-187.
8. Balch, C.M. et al: Surgical treatment for metastatic melanoma of distant sites. In: Balch, C.M. (Hrsg.): *Surgical approaches to cutaneous melanoma*. Karger, Basel (1985) S.165-180.
9. Balch, C.M., Milton, G.W.: Behandlungswege, Therapie und weltweite Ergebnisse. In: Balch, C.M. et al.: *Hautmelanome*. Springer, Berlin (1988) S.95-131.
10. Balch, C.M., Soong, S.J., Murad, T.M. et al: A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in 200 melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann. Surg*. 193 (1981) S.377-388.
11. Balch, C.M.: Diagnostik, Prognose und Therapie des malignen Melanoms. *DMW* 110 (1985) S.1783-1791.

12. Balch, C.M., Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple J, Drzewiecki K, Jewell WR, Barolucci AA, Mihm MC Jr, Barnhill R, et al. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg.* 1993; 218:262-267.
13. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001a; 19:3635-48.
14. Balch CM, Soong SJ, Gerschenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001b; 19: 3622-34.
15. Bassermann, R.: Pathologie der Metastasierung des malignen Melanoms.. In: Braun-Falco, O. (Hrsg.): Vorträge der 10. Fortbildungswoche der dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig Maximilian-Universität München in Verbindung mit dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen vom 25.07.-29.07.1983. Springer, Berlin u.a. (1983) S.264-271.
16. Battaille V (2003) Genetic epidemiology of melanoma. *European Journal of Cancer* 39: 1.341 to 1.347.
17. Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, Godfrey T, Moore DH 2nd, Brocker EB, LeBoit PE, Pinkel D: Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Res* 2000; 60: 1968-1973.
18. Bergent H./ Klinik für Dermatologie der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin „Prognose und Metastasierungsmuster des malignen Melanoms sowie dessen Bedeutung für die Melanomnachsorge – eine 15 Jahres Analyse“/ Dresden 1999.
19. Binder, M., Pehamberger, H., Steiner, A., Wolff, K.: Das maligne Melanom in Österreich. In: Orfanos, C.E., Garbe, C. (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut. Zuckerschwerdt, München, Bern, Wien, San Francisco. (1990) S.25-31.
20. Blois, M.S., Sagebiel, R.W., Abarband, R.M., Caldwell, T., Tuttle, M.S.: Malignant melanoma of the skin. I. The association of tumor depth and type, and patient, sex, age and site with survival. *Cancer (Philad.)* 52 (1983) S.1330.
21. Bosserhoff AK, Hauschild A, Hein R, Schadendorf D, Stockfleth E, Bogenrieder T, Landthaler M, Buettner R, Stolz W (2000) Elevated MIA serum levels are of relevance for management of metastasized malignant melanomas: results of a German multicenter study. *J Invest Dermatol* 114: 395 -396.
22. Braun-Falco, O. et al: Therapie und Prognose maligner Melanome in der Haut. *DMW* 111 (1986) S.1750-1756.
23. Braun-Falco, O.: Klassifizierung, Diagnose und Differenzialdiagnose maligner Melanome. *Chirurg* 57 (1986) S. 539-600.

24. Brega K, Robinson WA, Winston K, Wittenberg W. Surgical reatment of brain metastases in malignant melanoma. *Cancer*. 1990; 66: 2105-2110.
25. Breuninger H, Kettelhack C (2001) Therapie des primären und metastasierten Melanoms. *Onkologe* 7: 36-43.
26. Breuninger H, Schaumburg-Lever G (1988) Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumors: an alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 145: 167-171.
27. Breslow A. Thickness, cross-sectoinal areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* (1970) 172: 902-908.
28. Cascinelli N, Zurida S, Galimberti V er al.: Acral lentiginous melanoma. A histological type without prognostic significance. *J DermatolOncol* 1994; 20 (12): 817-822.
29. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705-727.
30. Craft N, Bruhn KW, Nguyen BD et al. The TLR7 agonist imiquimad enhances the anti-melanoma effects of a recombinant *Listeria monocytogenes* vaccine. *J immunol*. 2005;175:1983-90.
31. Cochran, A.J., Wen, D.R., Morton, D.L.: Management of the regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *World. J. Surg.* 2 (1992) S214-221.
32. Coit, D., Sauven, P., Brennan, M.: Prognosis of thick cutaneous of the trunk and extremity. *Arch. J. Surg.* 3 (1990) S.322-326.
33. Cooper JS, Chang WS, Oratz R, Shapiro RL, Roses DF (2001) Elective radiation therapy for high-risk malignant melanomas. *Cancer J* 7: 498-502.
34. Czarnetzki BM, Macher E, Suciu S, Thomas D, Steerenberg PA, Rumke P. Long-term adjuvant immunotherapiy in stage I high risk malignant melanoma, comparing two BCG preparations versus non-treatment in a randomised multicentre study (EORTC Protocol 18781). *Eur J Cancer*. 1993;29A: 1237-1242.
35. Davis, N.C.: Queensland Melanom-Projekt. Ein Modell zur Früherkennung. In: Weidner, F., Tonak, J. (Hrsg.): *Das maligne Melanom der Haut*. Perimed Erlangen (1981) S.51-56.
36. Dachdokumentation Krebs, Robert-Koch-Institut, Berlin 2005.
37. Diffey BL. The future incidence of cutaneous melanoma wirth in the UK. *Br J Dermatol*. 2004; 151: 868-72.

38. Drepper, H., Bieß, B., Hofherr, B., Hundelker, M., Lippold, A., Otto, F., Padberg, G., Peters, A., Wiebelt, H., The prognosis of patients with stage III melanoma. *Cancer* (1993) 71: 1239-1246.
39. Drepper H, Biess B, Brocker EB, Lippold A, Peters A (1989) Das maligne Melanom im Kopf-Hals -Bereich. Ergebnisse aus klinischen Studien. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 13: 462-471.
40. Driesch v. d.P. /Dermatologie Kompakt/Ein Repetitorium für Ärzte und Studierende / (Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1995.
41. Dubin, N., Moseson, M., Pasternack, B.S.: Epidemiology of Malignant Melanoma: Pigmentary Traits, Ultraviolet Radiation and the Identification of High-Risk-Population. *Recent Results in Cancer Research* 102 (1986) S.56-75.
42. Dummer R, Hauschild A, Henseler T, Burg G (1998) Combined interferon-alpha and interleukin-2 adjuvant treatment for melanoma. *Lancet* 352: 908–909.
43. Eberhard P.. Leitender Arzt der Hautklinik am Klinikum Nürnberg /Das Melanom- ein idealer Vorsorgetumor/ *Bayerisches Ärzteblatt* 7-8 /2004.
44. Ellwood, J. M., Gallagher, R.P.: Site distribution of malignant melanoma. *J. Can.Med. Assoc.*128 (1983) S.1400.
45. Emami B, Perez CA, Konefal J, Pilepich MV, Leybovich L, Straube W, Von Gerichten D, Hederman MA (1988) Thermoradiotherapy of malignant melanoma. *Int J Hyperthermia* 4: 373-381.
46. Engin K, Tupchong L, Watermann FM, Moylan DJ, Nerlinger RE, Leeper DB. Hyperthermia and radiation in advanced malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 1976 ; 25 : 87-94.
47. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R (2002) A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 146: 1042-1046.
48. FriedmannRJ, Riegel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma:the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin.* 1985; 35: 130-51.
49. Gallagher, r. P., Ellwood J.M., Hill, G.B.: Risk Factors for cutaneous Malignant Melanoma: The Western Canada Melanoma Study. *Recent Results in Cancer Research* 102 (1986) S.38-53.
50. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, et al. DeutscheLeitlinie: Malignes Melanom, Vers. 15, 02/2005.

51. Garbe C, Büttner R, Ellwanger U, Bröcker EB. /Zentralregister Malignes Melanom (2000)/, Gesamtauswertung der Daten 1989, vorgestellt auf der Jahressitzung im September 2000.
52. Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom: Neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. Dtsch. Ärztebl. 2003; 100: A1804-1808.
53. Garbe C, Chemotherapy and chemoimmunotherapy in disseminated malignant melanoma. Melanoma Res (1993) 3: 291-299.
54. Garbe C./ Epidemiologie des Hautkrebses/. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R at al.(Hrsg)/ Dermatologische Onkologie/ Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1997.
55. Garbe C,: Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren (Deutsche Leitlinie malignes Melanom) Herausgegeben von Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (2005).
56. Garbe C, Büttner P, Weiß J at al.(1994) Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. J. Invest Dermatol 102: 695 to 699.
57. Garbe, C., Büttner, P., Bertz, J., Burg, G., D'Hoedt, B., Drepper, H.: Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. Cancer 10 (1995) S.2484-91.
58. Garbe, C., Büttner, P., Bertz, J., Burg, G., D'Hoedt, B., Drepper, H., Guggenmoos-Holzmann, I., Lechner, W., Lippold, A., Orfanos, C.E., Peters, A., Rassner, G., Schwermann, M., Stadler, R., Stroebel, W.: Die Prognose des primären malignen Melanoms. In: Orfanos, C. E., Garbe, C. (Hrsg.): das maligne Melanom der Haut. Zuckerschwerdt, München, Bern, Wien, San Francisco (1990) S.41-59.
59. Garbe, C., Orfanos, C. E.: Epidemiologie des malignen Melanoms in der BRD im internationalen Vergleich. Onkologie 12 (1989) S.253-262.
60. Garbe, C.: Sonne und malignes Melanom. Hautarzt 43 (1992) S.251-257.
61. Garbe, C., Büttner, P., Ellwanger, U., Bröcker, E. B., Jung, E. G., Orfanos, C. E., Rassner, G., Wolff, H. H. Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993. Hausarzt (1995a) 46: 683-692.
62. Garbe, C., Büttner, P., Bertz, J., Burg, G., D'Hoedt, B., Drepper, H., Guggenmoos-Holzmann, I., Lechner, W., Lippold, A., Orfanos, C. E., Peters, A., Rassner, G., Stadler, R., Stroebel, W. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. Cancer (1995b) 75: 2484-2491.

63. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M. et al. Brief guidelines: malignant melanoma of the skin. *J.Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4: 344-9.
64. Garbe C, Büttner, P., Bertz, J., Burg, G., D'Hoedt, B., Drepper, H., Guggenmoos-Holzmann, I., Lechner, W., Lippold, A., Orfanos, C.E., Peters, A., Rassner, G., Stadler, R., Stroebel, W. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* (1995b) 75: 2492-2498.
65. Garbe C, Wiebelt H, Orfanos CE. Chance of epidemiological characteristics of malignant melanoma during the years 1962-1972 and 1983-1986 in the Federal Republic of Germany. *Dermatologica*. 1989; 178: 131-5.
66. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reintgen DS, Ross MI. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 976-982.
67. Günther B., Unger G., Wegener G./Tumorzentrum Hannover/Projekt "Prospektive Erfassung neuerkrankter Patienten mit einem Malignen Melanom in Niedersachsen und Bremen" Erste Projektergebnisse Dez. 1998.
68. Hartmann Albert A / *Dermatologie für Zahnmediziner* /. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1996.
69. Hauschild A, Volkenandt M, Garbe C. (2000) Adjuvante medikamentöse Therapie des malignen Melanoms. Aktueller Wissensstand und derzeitige Multicenterstudien in den deutschsprachigen Ländern. *Dt Med Wschr* 125: 1272–1278.
70. Hauschild A.. Zielgerichtete Therapie bei metastasiertem malignem Melanom. 35. Regensburger Dermatologen Tagung April. 2010.
71. Hauschild A, Eiling S, Lischner S, Haacke T, Christophers E (2001) Sicherheitsabstände bei der Exzision des primären malignen Melanoms. Diskussionsvorschläge aufgrund von Ergebnissen aus kontrollierten klinischen Studien. *Hautarzt* 52: 1003-1010.
72. Hauschild A, Weichenthal M, Balda BR, Becker JC, Wolff HH, Tilgen W, Schulte KW, Ring J, Schadendorf D, Lischner S, Burg G, Dummer R (2003) Prospective randomized trial of interferon alfa-2b and interleukin-2 as adjuvant treatment for resected intermediate- and high-risk primary melanoma without clinically detectable node metastasis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2883-8.
73. Heaton KM, Sussmann JJ, Gershenwald J, Lee JE, Reintgen DS, Mansfield PF, Ross MI. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1998; 5: 322- 328.
74. Hein R., Ring J. Gauger A./ *Deutsches Ärzteblatt: Archiv „Das akrolentiginöse Melanom“* (19.01.2001) 98(3): A-111/B-96/C-96.

75. Heite, H.J.: Epidemiologie und Prognose. In: Weidner, F., Tonak, J.: Das maligne Melanom der Haut. Perimed Erlangen (1981) S.11-26.
76. Herde M./ Klinik für Dermatologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf / Die prognostische Validität der 20-MHz Sonographie maligner Melanome im Primärstadium. Hamburg 2001.
77. Hesling C, D`Incan M, Mansard S et al. In vivo and in situ modulation of the expression of genes involved in metastasis and angiogenesis in a patient treated with topical imiquimod for melanoma skin metastases. Br J Dermatol 2004;150:761-7.
78. Ho VC, Sober AJ: Therapy of cutaneous melanoma: an update. J Am Acad Dermatol (1990) 22: 159-176.
79. Holzmann M, Kataline A, Uhlenkamp T, Bartel C, Raspe H, /Institut für Krebs epidemiologie e. V / Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein: Inzidenz und Mortalität im Jahr 1998 (Sonderbericht). Gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit / November 2000/.
80. Hudson DA, Kriege JE: Plantar melanoma in black South Africans. Br J Surg 1993; 80: 992-994.
81. Jen M, Murphy M, Grant- Kels JM (2009) Childhood melanoma Clin Dermatol 27:529-36.
82. Jhappan C. Noonan FP, Merlino G. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. Oncogene.2000; 22:3099-112.
83. Kaufmann, R., Weber, L., Rodermund, O.-E.: Kutane Melanome – Klinik und Differentialdiagnose. Risikogruppen, Vorläufer und Frühformen. Verlauf und Prognose. Editiones <Roche>, Basel (1989) S.36-120.
84. Kaufmann R, Tilgen W, Garbe C (1998) Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie. Hautarzt 49: 30-38.
85. Karakousis, C.P., Driscoll, D.L., Prognostic parameters in localized melanoma: gender versus anatomic location, Eur J Cancer (1993) 31A: 320-324.
86. Karg C, Garbe C, Orfanos CE (1990) Chemotherapie des malignen Melanoms – aktueller Stand. Hautarzt 41: 56–65.
87. Kirkwood J. Agarwala SS. Adjuvant systemic therapy. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S (eds) Cutaneous melanoma. Quality Medical Publishing, St. Louis, 1998; 451-459.
88. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2000) Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. J Am Acad Dermatol 43: 467-476.

89. Kuflik E.G. Cryosurgery updated. J. Am.Acad. Dermat. 1994;31;925- 44.
90. Landthaler, M., Braun-Falco, O., Hölzel, D., Konz, B., Schubert-Fritschle, G.: Klinische Epidemiologie des malignen Melanoms im Einzugsbereich der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. In: Orfanos, C. E., Garbe, C. (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut. Zuckerschwerdt, München, Bern, Wien, San Francisco (1990) S.19-24.
91. V. Mathers C, Penm R, Sanson-Fischer R et al. (1998) Health system costs of cancer in Australia 1993 to 94. AIHW cat. no.HWE 8.Canberra: Australian Institute of Health and Welfare and National Cancer Control Initiative (Health and Welfare Expenditure Series no. 4.
92. Mc Govern, V.J., Merrad, T.M.: Pathologie des Melanoms. In: Balch, C.M. (Hrsg.): Hautmelanome. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1988) S.33-56.
93. Metzger S, Ellwanger U, Stoebe W, Schiebel U, Rassner G, Fierlbeck G: Extent and consequences of physician delay in diagnosis of acral melanoma. N Engl J Med 1971; 284: 1078-1082.
94. Mihm MC Jr, Clark WH Jr, From L: The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. N Engl J Med 1971; 284: 1078-1082.
95. Mishima Y, Nakanishi T: Acral lentiginous melanoma and its precursor-heterogeneity of palmoplantar melanomas. Pathology 1985; 17: 258-265.
96. Morton D.L., Wen, D.R., Wong J.H., Economou J.S., L.A., Storm, F.K., Foshag L.J., Cochran A.J.: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch. Surg 4 (1992) S. 392-399.
97. Mussack, T., Waldner, H., Kharra-Tavakol, A.: Risikofaktoren für die Lymphknotenmetastasierung beim malignen Melanom. Zentralblatt für Chirurgie 121(1996) S.465-468.
98. Orfanos, C.E., Jung, H.G., Rassner, G., Wolff, H.H., Garbe, C.: Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. Hautarzt 45 (1994) S.285-291.
99. Peter RU, Landtaller M, Braun-Falco O, Extrakutane maligne Melanome: Klinik und Biologie. Hautarzt (1992) 43: 535-541.
100. Przewiecki, K.T. et al: Malignant melanoma-changing trends in factors influencing metastasis-free survival from 1964 to 1982. Cancer 65 (1990) S.362-366.

101. Rassner G., D' Hoedt, B., Stroebel, W., Stutte, H.: Lymphknotenultrasonographie in der Melanomnachsorge. In: Braun-Falco, O., Meurer, M. (Hrsg.): Fortschritte der prakt. Derm. Und Venerol. Springer Verlag (1993) Bd. 13.
102. Rassner G., D' Hoedt, B., Stroebel, W., Stutte, H.: Melanomnachsorge: Integriertes Nachsorgekonzept der Tübinger Hautklinik sowie Ergebnisse einer Umfrage zur Melanomnachsorge an deutschen Hautkliniken. Hautarzt 41 (1990) Suppl.X. S.94-97.
103. Rassner, G.: Melanomnachsorge in Klinik und Praxis. In: Meigel, W.: Malignes Melanom, Therapiestrategien und Nachsorgekonzepte. Editiones <Roche>, Basel (1993) S. 35-44.
104. Ribas A, Camacho LH, Lopez- Berestin G et al. Antitumor activity inmelanoma and anti-self responsesin a phase 1 trial with the anticitotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. J Clin Oncol. 2005; 23:8968-77.
105. Robert- Koch -InstitutJuli 2007 / Statistisches Bundesamt / Heft 22-Hautkrebs.
106. Route Chr. / ZMK Zahnheilkunde / Was der Hauszahnarzt über Melanome der Mundhöhle und des Rachenraumes wissen sollte / Ausgabe 9, September 2008.
107. Reintgen, D.S., Cox, C., Slingluff, C.L. jr., Seigler, H.F.: Recurrant malignant melanoma: the identification of prognostic factors to predict survival. Ann. Plast. Surg. 1 (1992) S.45-49.
108. Schadendorf, D., Binting, S., Henz-Czarnetzki, B.M.: Prognose des primären und metastasierten malignen Melanoms – Abschließende Auswertung des geschlossenen Patientenkollektivs an der Hautklinik des Virchow Klinikums Berlin von 1981-1995. Zeitschrift für Hautkrankheiten BD. 71 11 (1996) S.833-837.
109. Schwipper V (2000) Malignes Melanom der Kopf-Hals Region. Mund Kiefer Gesichtschir. 4 (Suppl 1): 177-186.
110. Sondergaard K:Histological Type and biological behavior of primary cutaneous malignant melanoma 2. An analysis of 86 cases located on so-called acral regions as plantar, palmar, and sub-/parungual areas. Virchows Arch 1983; 401: 333-343.
111. Stadler R, Luger T, Bieber T et al. Long-term survival benefit after adjuvant treatment of cutaneous melanoma with Dacarbazine and low dose natural interferon alpha: a controlled, randomized multizenter trial. Acta Onkol. 2006;45:389-99.
112. Steinmann A, Funk JO, Schuler G, von den Driesch P.Topical imiquimod treatment of cutaneous melanoma metastases. Am J Acad dermatol.2000; 43: 555-556.
113. Stingluff, C.L. Jr., Seigler, H.F.:Immunotherapy for malignant Melanoma with a tumor cell vaccine. Ann. Plast. Surg. 1 (1992) S. 104-107.

114. Strahlenschutzkommission (1998) .Ultraviolette Strahlung und malignes Melanom. Bewertung epidemiologischer Studien von 1990 bis 1996. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, Band 44.
115. Streit E. / Maligne Melanome im Kopf- Hals- Bereich / Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 2009
116. Stroebel, W., Garbe, C., D'Hoedt, B., Bertz, J., Rassner, G., Orfanos, C.E.: Klinisch-epidemiologische Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. In: Orfanos, C.E., Garbe, C. (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut. Zuckerschwerdt, München, Bern, Wien, San Francisco (1990) S.13-18.
117. Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M; Tumoren der Haut / Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie./Thieme Verlag 2010, S. 3-7.
118. Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M; Tumoren der Haut / Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie./Thieme Verlag 2010, S. 31.
119. Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M; Tumoren der Haut / Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie./Thieme Verlag 2010, S. 79-85.
120. Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M; Tumoren der Haut / Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie./Thieme Verlag 2010, S. 115.
121. Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M; Tumoren der Haut / Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie./Thieme Verlag 2010, S. 300-422.
122. Veierod MB, Weiderpass E, Thorn M et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. J. Natl Cancer Instr. 2003;95:1530-8.
123. Veronesi, V., Cascinelli, N., Adamus, J. Et al: Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1or 3 cm. New Eng. J. Med. 318 (1988) S.1159-1162.
124. Vogt Th. und Makensen A. /Projektgruppe Malignes Melanom der Uni-Klinik Regensburg /2007.
125. Volkenandt M, Schlegel U, Nanus DM, Albino AP. Mutational analysis of the human p53 gene in malignant melanoma. Pigment Cell Res. 1991;4:35-40.
126. Weier U, Petersen C et al Immunmodulation durch Kryochirurgie beim malignen Melanom, Onkologie 1989; 12: 291-6.

127. Weinstock MA(1997) Nonmelanoma skin cancer mortality. In:Altmeyer P, Hoffman K, Stücker M (Hrsg): Skin Cancer and UV Radiation, Springer-Verlage.
128. Weiss, J., Loose, R., Kühn, W., Georg, M., Jung, E.G.: Zur Früherkennung von Lymphknotenmetastasen in der Melanomnachsorge. Analyse der geringeren Sensitivität des klinischen Befundes im Vergleich zum Ultraschall. Zeitschrift für Hautkrankheiten 66 (3) (1991) S.222-228.
129. Winter, H, Dräger, E., Augring, H, Sterry, W.: Lymphatic mapping und sentinel lymph node biopsy – eine kritische Stellungnahme. In: Rompel, R., Petres, J. (Hrsg.): Operative Onkologische Dermatologie. (Fortschritte der Operativen und Onkologischen Dermatologie Bd.15) Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo (1999) S.231-238.
130. Weyer u. Petersen J. Ehrke c. At al.Immunmodulation durch Kryochirurgie beim malignem Melanom. Onkologie 1989;12:291-6.
131. Wolf IH, Richtig E, Kopera D, Kerl H.Locoregional cutaneus metastases of malignant melanoma and their management. Dermatol Surg.2004;2:244-7.
132. Wollenberg B., Kastenbauer E. (2000) Maligne Melanome des Kopf -. Hals-Bereiches. In Volkenandt M, Plewig G. (Hrsg) Manual Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Tumorzentrum München. Zuckschwerdt, München, Bern, S 111-11.